



**Facultad de Ciencias**  
**Departamento de Química Orgánica**

***Síntesis de alil- y alquenilboronatos por reacciones de  
carboboración catalizada por Pd***

**TESIS DOCTORAL**

**Ruth López Durán**

Madrid, octubre de 2014





**Facultad de Ciencias**  
**Departamento de Química Orgánica**

Memoria presentada por

**Ruth López Durán**

para optar al grado de

**DOCTORA EN QUÍMICA**

DIRECTORES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

**Dr. Diego J. Cárdenas Morales**

**Dra. M. Elena Buñuel Magdalena**

Madrid, octubre de 2014





*A mi familia*



Este trabajo de investigación se ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Catedrático Diego J. Cárdenas Morales y la Profesora M. Elena Buñuel Magdalena.

El trabajo reflejado en esta memoria se ha realizado gracias a una beca predoctoral FPI de la Universidad Autónoma de Madrid así como a un contrato como Personal Científico financiado por el proyecto “Desarrollo de Métodos Catalíticos Altamente Eficientes” (AVANCAT S2009/PPQ-1634). Además del proyecto anteriormente citado, se ha contado con la financiación de los siguientes proyectos: “Nuevas reacciones de organoboranos catalizadas por metales de transición mediante ciclación y activación de enlaces C-H alifáticos” (CTQ2007-60494/BQU) y “Desarrollo de dispositivos electroluminiscentes de bajo coste basados en complejos de Cu (I)” (CCG07-UAM/PPQ-1695) y “Aplicaciones sintéticas de complejos de metales de transición con ligandos carbeno *N*-heterocíclicos. Reacciones de formación de enlaces C-C, C-B y activación de alcanos” (CTQ2010-15927/BQU).



# Índice de contenidos

<b>PRÓLOGO</b>	7
<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	13
<b>INTRODUCCIÓN</b>	21
<b>1. Ácidos borónicos y derivados</b>	21
<b>1.1. Estructura y propiedades de los ácidos borónicos y sus derivados.</b>	22
1.1.1 Tipos generales de derivados de ácidos borónicos	24
1.1.1.1. Boroxinas	24
1.1.1.2. Esteres borónicos y diboronílicos	24
1.1.1.3. Dialcoxiboranos, boranos heterocíclicos y dihaloboranos	26
1.1.1.4. Sales de trifluoroborato	28
<b>1.2. Métodos de preparación directos de ácidos, ésteres borónicos y sus derivados</b>	29
1.2.1. Captura de intermedios organometálicos con boratos	30
1.2.2. Reacciones de transmetalación directa	31
1.2.3. Acoplamiento de electrófilos con compuestos diborilados (Reacción de Miyaura)	31
1.2.4. Hidroboración de alquinos y alquenos	32
1.2.5. Reacciones de bismetación de compuestos insaturados	35
1.2.6. Reacciones de borilación directa mediante procesos de activación de enlaces C-H	38
1.2.7. Otros métodos de formación de compuestos borilados	40
<b>1.3. Reactividad de los ácidos borónicos y sus derivados</b>	42
1.3.1 Oxidación	43
1.3.2 Procesos de formación de enlaces C-C	44
1.3.2.1 Acoplamiento cruzado con electrófilos carbonados catalizado por Pd (Acoplamiento de Suzuki)	45
1.3.2.2. Reacciones de alilación de compuestos carbonílicos	47
<b>2. Reacciones de ciclación borilativa de compuestos poliinsaturados catalizadas por Pd</b>	51
<b>2.1. Reacciones de ciclación de compuestos poliinsaturados</b>	51
2.1.1. Cicloisomerizaciones de tipo Alder-eno	53
2.1.2. Reacciones de transposición	58
2.1.3. Reacciones tándem de ciclación-funcionalización de eninos	63

<b>2.2. Reacciones de ciclación borilativa de 1,6-eninos y derivados poliinsaturados</b>	66
2.2.1. Ciclación borilativa de endiinos	74
2.2.2. Ciclación borilativa de aleninos y enalenos	78
<b>3. Reacciones de difuncionalización de alquenos catalizadas por Pd</b>	83
<b>3.1. Reacciones de formación de enlaces C-N catalizadas por Pd</b>	84
3.1.1. Reacciones de aminación oxidante de alquenos	85
3.1.2. Reacciones de hidroaminación de alquenos y alquinos catalizadas por Pd	87
3.1.3. Reacciones de carboaminación de alquenos catalizadas por complejos de Pd(0) y Pd(II)	89
<b>3.2. Reacciones de difuncionalización oxidante de alquenos</b>	92
3.2.1. Reacciones de difuncionalización oxidante de alquenos: halogenación	94
3.2.2. Reacciones de aminohalogenación de alquenos	95
3.2.3. Reacciones de dialcoxilación de alquenos	97
3.2.4. Reacciones de aminoacetoxilación de alquenos	98
3.2.5. Reacciones de diaminación de alquenos	101
<b>4. Complejos de Pd(IV) como intermedios en reacciones de formación de enlaces carbono-heteroátomo.</b>	103
<b>4.1. Reacciones de formación de enlaces C-C</b>	105
<b>4.2. Formación de enlaces C-heteroátomo.</b>	111
4.2.1. Formación de enlaces C-O y C-halógeno	111
4.2.2. Formación de enlaces C-B y C-N	115
<b>OBJETIVOS</b>	121
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	127
<b>1. Reactividad de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) con enlaces B-B</b>	127
1.1. Estudio computacional de la reactividad de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) frente a derivados de boro	130
1.2. Síntesis y estudio de la reactividad de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) frente a derivados de boro	135
1.2.1. Reactividad de los complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) con enlaces B-B y enlaces B-H	138
1.2.2. Síntesis y estudio de la reactividad de complejos con ligandos tridentados N <sup>^</sup> C <sup>^</sup> N y oxapaladaciclos con derivados de boro.	144
<b>2. Ensayos de aminoborilación de alquenos</b>	148

<b>3. Extensión de las reacciones de ciclación borilativa catalizadas por especies de Pd(II)</b>	<b>154</b>
3.1. Ciclación borilativa de 1,5-eninos	155
3.2. Ciclación borilativa de dieninos	159
3.3. Ciclación borilativa de endiinos	171
<b>4. Reacciones de carbonatos alílicos derivados de eninos catalizadas por Pd</b>	<b>173</b>
4.1. Reacciones de formación de alilboronatos catalizadas por complejos (NHC)Pd	174
4.2. Reacciones de formación de alquenilboronatos catalizadas por Pd	185
4.3. Estudio computacional de la reactividad de 1,6-eninos con un carbonato alílico en reacciones catalizadas por Pd en presencia de ligandos IMes y PCy <sub>3</sub> .	192
4.4. Nuevas aproximaciones sintéticas para la formación de especies boriladas a partir de acetatos y carbonatos alílicos	197
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>203</b>
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>209</b>
<b>Índice de contenidos</b>	<b>209</b>
<b>ANEXO I: DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X</b>	<b>331</b>
<b>Índice de contenidos</b>	<b>331</b>
<b>ANEXO II: MÉTODOS COMPUTACIONALES</b>	<b>357</b>





## ***PRÓLOGO***



Esta memoria recoge el trabajo y los resultados obtenidos a lo largo de la presente tesis doctoral. El manuscrito incluye una *Introducción* que consta de cuatro apartados; el primero de ellos describe la naturaleza y el comportamiento de los compuestos de boro, y más concretamente de los derivados de ácidos borónicos haciendo especial mención a su clasificación, propiedades, métodos de preparación y reacciones en las que están involucrados. A continuación, en un segundo apartado se tratan las reacciones de ciclación de compuestos poliinsaturados catalizadas por metales de transición, en especial de 1,6-eninos, centrándose en los aspectos mecanísticos de las mismas y en el desarrollo de reacciones de ciclación mediante procesos de tipo tándem que facilitan la funcionalización de dichos sustratos. En este apartado se presta especial atención a los procesos de ciclación en cascada con incorporación del grupo borilo, describiendo las reacciones de ciclación borilativa de compuestos poliinsaturados desarrolladas hasta el momento.

En la tercera parte de la *Introducción*, se describen los procesos de difuncionalización de alquenos catalizados por paladio para la formación de enlaces C-N. En el cuarto apartado, se tratan las reacciones que involucran la formación de complejos de paladio en estado de oxidación (IV) como intermedios en procesos de formación de enlaces C-heteroátomo.

El apartado de *Resultados y discusión* se divide en cuatro secciones principales donde se exponen los resultados obtenidos en relación a los procesos de formación de enlaces C-C y C-B de los distintos compuestos poliinsaturados estudiados. En el primer apartado, se describe y se racionaliza la reactividad de complejos ciclotmetalados de Pd(II) y Pt(II) con enlaces B-B y en el segundo apartado se exponen los resultados obtenidos en ensayos de aminoborilación intramolecular de alquenos.

En el tercer apartado se describen los resultados obtenidos en la preparación de alquil- y alilboronatos mediante el estudio de la reacción de ciclación borilativa catalizada por paladio de varios tipos de especies poliinsaturadas como son los 1,5-eninos, 1,6-eninos con un alqueno conjugado y su análogo con un grupo alquino conjugado. Por último, en el cuarto apartado se expone el desarrollo de una nueva metodología para la síntesis de alil- y alquenilboronatos a partir de 1,6-eninos con un

grupo de carbonato de alilo en su estructura. En el tercer y cuarto apartados se recogen, a modo de ejemplo, algunas transformaciones realizadas sobre los boronatos resultantes. Junto con la recopilación de los resultados y los datos más relevantes del trabajo, se presentan las diferentes propuestas mecanísticas, fruto de nuestra investigación en el campo experimental y algunos estudios computacionales, que han proporcionado un conocimiento más profundo sobre el transcurso de los procesos bajo estudio.

El trabajo de investigación recogido en la primera parte de la sección del apartado *Resultados y discusión* permitió la obtención del título de Máster Interuniversitario en Química Orgánica. Los estudios computacionales que aparecen recogidos en este apartado fueron realizados por la Dra. Araceli González Campaña y el Catedrático. Diego J. Cárdenas Morales y se contó con la colaboración de Andrés García Domínguez en la síntesis de los complejos ciclometalados de Pt(II). El trabajo recopilado en la tercera sección del apartado *Resultados y Discusión* referente a la ciclación borilativa de dieninos fue realizado en colaboración con la Dra. Alicia Martos Redruejo y se contó con la colaboración de la Dra. Virtudes Pardo Rodríguez en los resultados preliminares del estudio. La cuarta sección del apartado *Resultados y discusión* se realizó en colaboración con la Dra. Alicia Martos Redruejo en la optimización y desarrollo del proceso y con la Profesora M. Elena Buñuel Magdalena que se encargó de realizar los estudios computacionales que aparecen recogidos en este último apartado.

Hasta el momento de redactar esta memoria, el trabajo realizado a lo largo de los años de realización de esta tesis doctoral ha dado lugar a las siguientes publicaciones:

- “*Preparation of allylboronates by Pd-catalysed borylative cyclisation of dienynes*”  
Ruth López-Durán, Alicia Martos-Redruejo, Elena Buñuel, Virtudes Pardo-Rodríguez, Diego J. Cárdenas. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10691-10693.

- “*Ligand-controlled divergent formation of alkenyl- or allylboronates catalyzed by Pd, and synthetic applications*”  
Alicia Martos-Redruejo, Ruth López-Durán, Elena Buñuel, Diego J. Cárdenas *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10094-10097.

Asimismo, en el transcurso de esta tesis doctoral se colaboró con el Dr. Juan Marco Martínez en el trabajo de policiclación borilativa de endiinos catalizada por paladio para la formación de alquilboronatos, llevando a cabo los estudios de deuteración del proceso.

- *“Pd-Catalyzed Borylative Polycyclization of Eneidyne to Alkylboronates”*

Juan Marco-Martínez, Elena Buñuel, Ruth López-Durán, Diego J. Cárdenas. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2734-2741.



## ***ABREVIATURAS Y ACRONIMOS***





Ac	acetilo
acac	acetilacetato
Anal.	análisis
aprox.	aproximadamente
Ar	arilo
BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
B <sub>2</sub> cat <sub>2</sub>	bis(catecolato)diboro
BHT	butilhidroxitolueno
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
bpy	2,2'-bipiridina
Bn	bencilo
Boc	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
Bpin	pinacolborilo
B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub>	bis(pinacolato)diboro
BQ	benzoquinona
Bs	<i>p</i> -bromobenzenosulfonilo
c	cuartete
Calc.	calculado
cod	ciclooctadieno
Cp	ciclopentadienilo
Cp*	pentametilciclopentadienilo
CPhos	2-(2-diciclohexilfosfanilfenil)- <i>N</i> 1, <i>N</i> 1, <i>N</i> 3, <i>N</i> 3-tetrametil-benceno-1,3-diamina
Cy	ciclohexilo
d	doblete
dba	dibencilidenacetona
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano

DEPT	ampliación sin distorsión por transferencia de polarización
DFT	teoría del funcional de la densidad
DMA	dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
Dpe-phos	bis-[2-(difenilfosfino)fenil]éter
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano
dtbpy	4,4-di-tert-butil bipyridina
E <sup>+</sup>	electrófilo
E <sub>a</sub>	energía de activación
e.e.	exceso enantiomérico
EI	impacto electrónico
Etpo	4-etil-2,6,7-trioxa-1-fosfabiciclo[2.2.2]octano
equiv	equivalente
ESI	ionización por electrospray
Et	etilo
FAB	bombardeo con átomos rápidos
<i>N</i> -FTPT	triflato de <i>N</i> -fluoro-1,3,5-trimetilpiridinio
GC	cromatografía de gases
GD	grupo dirigente
h	hora
HMBC	correlación heteronuclear a múltiples enlaces
HMQC	correlación heteronuclear múltiple cuántica
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
ICy	1,3-diciclohexilimidazolil-ilideno

IMes	1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazolio
<i>i</i> Pr	isopropilo
<i>J</i>	constante de acoplamiento (RMN)
LDA	diisopropilamida de litio
M	molaridad
<i>m</i>	<i>meta</i>
m	multiplete
Me	metilo
min	minutos
mol	mol
MS	espectrometría de masas
Ms	metanosulfonilo
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NFSI	<i>N</i> -fluorobencenosulfonamida
NHC	carbeno N-heterocíclico
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidina
Ns	4-nitrobencenosulfonilo
Nu	nucleófilo
<i>o</i>	<i>orto</i>
OAc	acetato
OBz	benzoato
OTf	triflato
<i>p</i>	<i>para</i>
P.	presión
P <sub>atm</sub>	presión atmosférica
p.e.	por ejemplo

p.f.	punto de fusión
Piv	pivaloilo
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
Ph	fenilo
PIDA	(diacetoxiyodo)benceno
Pin	pinacolato
ppm	partes por millón
py	piridina
(S)-Quinap	(S)-(-)-1-(2-difenilfosfino-1-naftil)isoquinolina
quint	quintuplete
Rdto.	rendimiento
<i>r.d.</i>	relación diastereomérica
<i>r.e.</i>	relación enantiomérica
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singlete
SES	2-trimetilsililetanosulfonilo
sext	sextuplete
sept	septete
S <sub>N</sub> 2	sustitución nucleófila bimolecular
t	triplete
<sup>t</sup> Bu	<i>terc</i> -butilo
TCP	tricianopirrol-2-carboxamida
TCP <sup>TFE</sup>	paladaciclopentadieno tetracarboxilato de tetraquis(trifluoroetilo)
TCP <sup>HFB</sup>	paladaciclopentadieno tetracarboxilato de tetraquis(hexafluorobutilo)
TEA	triethylamina
TFA	trifluoroacetato
TLC	cromatografía en capa fina

TM	tamiz molecular
TMS	trimetilsililo
THF	tetrahidrofurano
TS	estado de transición
Ts	4-toluenosulfonilo
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno



## ***INTRODUCCIÓN***





## Introducción

### 1. Ácidos borónicos y derivados

Los ácidos borónicos y sus derivados son compuestos orgánicos que a día de hoy se han convertido en herramientas sintéticas muy eficientes que permiten preparar compuestos químicos sofisticados tan complejos como los presentes en la naturaleza. Debido a esta razón, existe un interés creciente por encontrar nuevas metodologías que permitan aumentar su diversidad estructural, extendiendo así su aplicación a numerosos campos tanto en la química como en la agricultura, la medicina y la tecnología.<sup>1</sup>

El desarrollo de la química de los compuestos de boro despertó un gran interés en la segunda mitad del siglo XX, pero fue a partir de 1980 cuando evolucionó de manera espectacular quedando este hecho reflejado en que el número de trabajos y publicaciones que recogen su preparación, propiedades y la rica reactividad y aplicabilidad de estos compuestos orgánicos, se han incrementado de manera exponencial en los últimos años.<sup>2,3</sup>

La comunidad científica es consciente del importante papel que desempeñan los ácidos borónicos y sus derivados en la química actual. Por ello, el premio Nobel de Química del año 2010 fue concedido a los profesores Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por sus investigaciones en el desarrollo de acoplamientos cruzados en síntesis orgánica catalizados por paladio. En particular, el profesor Akira Suzuki fue galardonado por sus estudios sobre reacciones de acoplamiento con derivados de ácidos borónicos.

---

<sup>1</sup> Hall, D. G. *Structure, Properties, and Preparation of Boronic Acid Derivatives, in Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, 2nd Ed.; Hall, D. G.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011, Vols. 1,2.

<sup>2</sup> Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.

<sup>3</sup> (a) Adams, J. A.; Behnke, M.; Chen, S.; Cruickshank, A. A.; Dick, L. R.; Grenier, L.; Klunder, J. M.; Ma, Y.-T.; Plamondon, L.; Stein, R. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 333-338. (b) Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaura, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279-3281. (c) Paramore, A.; Frantz, S. *Nat. Rev.* **2003** (Drug Discovery), *2*, 611-612. (d) La búsqueda realizada a través de Web of Knowledge<sup>SM</sup> registra en torno a 2400 publicaciones en cuyo título aparece la palabra "boronic".

### 1.1. Estructura y propiedades de los ácidos borónicos y sus derivados.

Los ácidos borónicos son compuestos orgánicos con un átomo de boro trivalente que posee un sustituyente carbonado (alquilo, alquenilo, alquinilo o arilo) y dos grupos hidroxilo que ocupan las valencias restantes del átomo de boro. Este átomo de boro es deficiente en electrones ya que solo tiene seis electrones de valencia en los orbitales  $sp^2$ . Los ácidos borónicos poseen, por lo tanto, un orbital  $p$  vacío de baja energía que es ortogonal a los tres sustituyentes del átomo de boro, los cuales están orientados en una geometría trigonal plana.

Los ácidos borónicos no se encuentran en la naturaleza. Estos compuestos pueden obtenerse a partir de la segunda oxidación del borano y su resistencia a la oxidación atmosférica es considerablemente superior a la de los ácidos borónicos, productos resultantes de la primera oxidación del borano.

La mayoría de los ácidos borónicos son sólidos cristalinos químicamente estables, que tienden a existir como mezclas de anhídridos oligoméricos, en particular como boroxinas cíclicas de seis miembros (**Figura 1**).<sup>4</sup>

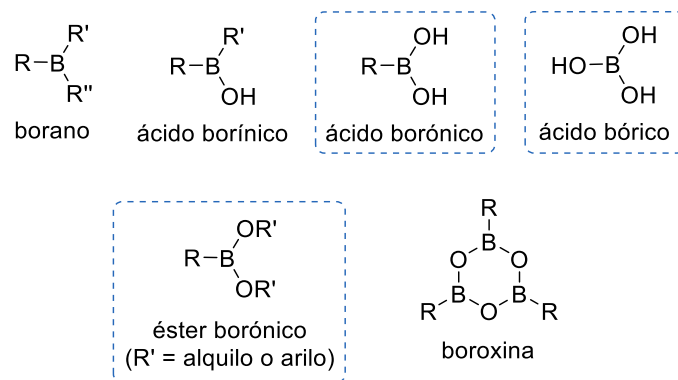
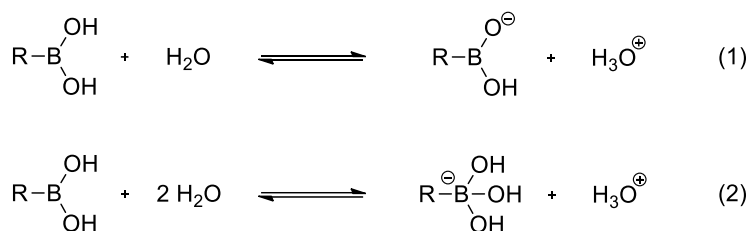


Figura 1

Los ácidos borónicos y sus derivados son unos intermedios sintéticos muy útiles e interesantes debido a las propiedades químicas que presentan. Pueden comportarse como ácidos de Lewis suaves que pueden coordinarse a moléculas básicas dando lugar

<sup>4</sup> Matteson, D. S. *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*; Schleyer, P. V.; Trost, B. M.; Hafner, K.; Lehn, J. M., Eds.; Springer: Berlin, 1995, pp 1-20.

a aductos tetraédricos con una configuración similar a la de un átomo de carbono. Así, a pesar de la presencia de dos grupos hidroxilo, el carácter ácido de la mayoría de los ácidos borónicos no es el de un ácido de Brønsted (**Ej. 1, Esquema 1**), sino el de un ácido de Lewis (**Ej. 2, Esquema 1**). Cuando se coordina a un ligando aniónico, aunque la carga negativa resultante se dibuje formalmente sobre el átomo de boro, se encontraría, en realidad, repartida sobre los tres heteroátomos.



Esquema 1

La mayoría de estos compuestos presentan un carácter polar conferido por la capacidad de formar enlaces de hidrógeno por parte de los grupos hidroxilo que contienen y por la acidez de Lewis que poseen. La solubilidad parcial de muchos ácidos borónicos tanto en agua a pH neutro, como en disolventes orgánicos polares, puede dificultar el aislamiento y la purificación de estos compuestos.

Normalmente, los ácidos borónicos se manipulan mejor en forma de sus derivados de éster principalmente por razones de purificación y caracterización, ya que de esta manera, los dos grupos hidroxilo están protegidos y por este motivo se suelen emplear con más frecuencia como intermedios sintéticos.

Minimizar el uso de los recursos naturales agotables en favor del empleo de materias primas renovables, la reducción del empleo de reactivos perjudiciales para el medio ambiente y de los residuos generados son algunas de las cuestiones que los químicos debemos abordar actualmente para el desarrollo de una química sostenible. Los ácidos borónicos, así como sus derivados, son compuestos que presentan una baja toxicidad debido a que su degradación final conduce al ácido bórico, que es un compuesto respetuoso con el medio ambiente.

### 1.1.1. Tipos generales de derivados de ácidos borónicos

Los ácidos borónicos pueden dar lugar a distintos tipos de derivados siendo los derivados más comunes las boroxinas, los ésteres borónicos y diborónicos, los dialcoxiboranos y los dihaloboranos. La reactividad y las propiedades de estos compuestos varían en función de la naturaleza del tipo de cadena carbonada (R) y los sustituyentes que estén directamente unidos al átomo de boro.

#### 1.1.1.1. Boroxinas

Las boroxinas son los anhídridos ciclotriméricos de los ácidos borónicos. Son isoelectrónicas al benceno. Los orbitales *p* llenos de los átomos de oxígeno pueden interactuar con los orbitales *p* vacantes de boro, para dar lugar a un sistema conjugado y presentar así un cierto carácter aromático.<sup>5</sup> Las boroxinas se sintetizan fácilmente mediante una deshidratación del ácido borónico correspondiente, ya sea por eliminación azeotrópica del agua o bien por un secado exhaustivo con ácido sulfúrico o pentóxido de fósforo (**Figura 1**).<sup>6</sup>

#### 1.1.1.2. Ésteres borónicos y diborónicos

La sustitución de los grupos hidroxilo de los ácidos borónicos por grupos alcoxilo o ariloxilo conducen a la formación de ésteres borónicos. Son compuestos menos polares que sus correspondientes ácidos debido a que no pueden dar lugar a la formación de enlaces de hidrógeno y se produce una donación parcial del par de electrones sin compartir de los átomos de oxígeno al orbital *p* vacío del boro. Por esta razón, los ésteres también pueden actuar como grupos protectores para mitigar la particular reactividad de los enlaces B-C.<sup>7</sup>

La estabilidad de los enlaces B-O en los ácidos borónicos y en sus ésteres derivados es comparable desde un punto de vista termodinámico. Tanto los ácidos como los ésteres borónicos son cinéticamente vulnerables al ataque de agua y a la hidrólisis tanto

---

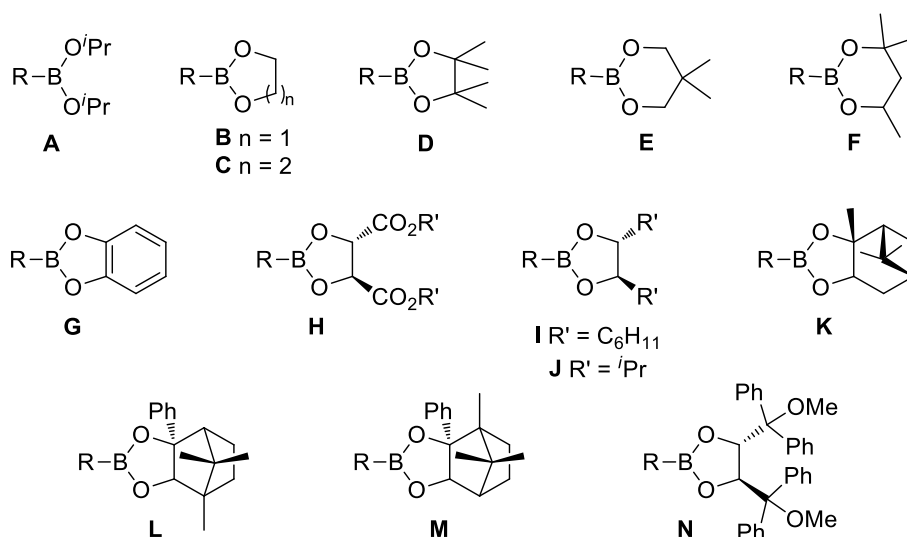
<sup>5</sup> Brock, C. P.; Minton, R. P.; Niedenzu, K. *Acta Crystallogr. Sect. C* **1987**, 43, 1775-1779

<sup>6</sup> (a) Tokunaga, Y. *Heterocycles* **2013**, 87, 991-1021. (b) Snyder, H. R.; Kuck, J. A.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 105-111

<sup>7</sup> Ho, O. C.; Soundararajan, R.; Lu, J.; Matteson, D. S.; Wang, Z.; Chen, X.; Wei, M.; Willett, R. D. *Organometallics* **1995**, 14, 2855-2860.

en agua como por simple exposición a la humedad atmosférica y por lo tanto, la reacción de hidrólisis es un proceso que se debe tener en cuenta durante la manipulación de los mismos. La reacción de hidrólisis es muy rápida para todos los ésteres acíclicos, como los ésteres borónicos del tipo **A** (**Figura 2**), así como para los ésteres cíclicos alquílicos, como los preparados a partir de etilenglicol o propilenglicol (**B** y **C**) y los derivados de tartrato (**H**).<sup>8</sup>

Los ésteres de catecol (**G**) son otro tipo de ésteres muy comunes y se obtienen mediante las reacciones de hidroboração con catecolborano. Debido a la conjugación opuesta entre los oxígenos fenólicos y el anillo de benceno, estos derivados son ácidos de Lewis más fuertes y bastante sensibles a la hidrólisis.



**Figura 2**

El proceso de hidrólisis está menos favorecido en ésteres cíclicos alquílicos que presentan un mayor impedimento estérico debido a la presencia de sustituyentes en su estructura, tales como los derivados C2-simétricos **I**<sup>9</sup> y **J**,<sup>10</sup> derivados de pinacol **D**,<sup>11</sup> de pinanodiol **K**<sup>12</sup> y de dioles de Hoffmann derivados del alcanfor (**L** y **M**),<sup>13</sup> así como en el

<sup>8</sup> (a) Haruta, R.; Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7667-7669. (b) Roush, W. R.; Walts, A. G.; Hoong, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190.

<sup>9</sup> Ditrich, K.; Bube, T.; Stürmer, R.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 1028-1030.

<sup>10</sup> Matteson, D. S.; Kandil, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3831-3834.

<sup>11</sup> Kuivila, H. G.; Keough, A. H.; Soboczenski, E. J. *J. Org. Chem.* **1954**, *8*, 780-783.

<sup>12</sup> Ray, R.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 449-450.

<sup>13</sup> Herold, T.; Schrott, U.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.* **1981**, *111*, 359-374.

éster más recientemente diseñado **N**.<sup>14</sup> De hecho, muchos de estos ésteres borónicos tienden a ser estables a tratamientos acuosos y a cromatografía en gel de sílice.

Una de las aplicaciones más importantes de los ésteres borónicos es el uso de sus derivados quirales como inductores de quiralidad en reacciones estereoselectivas.<sup>15</sup>

Los ésteres diborónicos más utilizados por su potencial interés sintético son el bis(catecolato)diboro [ $B_2(cat)_2$ ], **A**<sup>16</sup> y el bis(pinacolato)diboro [ $B_2(pin)_2$ ] **B** (Figura 3).<sup>17</sup> Ambos reactivos están disponibles comercialmente. El  $B_2(cat)_2$  es un reactivo caro para aplicaciones sintéticas, sin embargo, el  $B_2(pin)_2$  se puede adquirir a un precio razonable en algunas casas comerciales. El descubrimiento de la utilización de estos compuestos diboronílicos en distintas reacciones de adición y de acoplamiento cruzado de alta eficacia catalizadas por metales de transición ha sido uno de los avances más significativos en la química de los ácidos borónicos en la pasada década.<sup>18</sup>

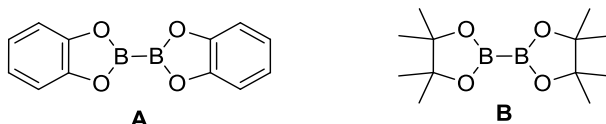


Figura 3

### 1.1.1.3. Dialcoxiboranos, boranos heterocíclicos y dihaloboranos

Los dialcoxiboranos son un tipo de derivados de ácidos borónicos que pueden sintetizarse de manera sencilla por reacción entre el ácido y los correspondientes dioles en cantidades equimolares. El 4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinano **A**,<sup>19</sup> el 1,3,2-

<sup>14</sup> (a) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8287-8297. (b) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9194-9200. (c) Bartlett, S.; Bose, D.; Ghorl, D.; Mechsner, B.; Pietruszka, J. *Synthesis* **2013**, *45*, 1106-1114.

<sup>15</sup> (a) Eagon, S.; Kim, J.; Singaram, B. *Synthesis* **2008**, *23*, 3874-3876. (b) Matteson, D. S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10009-10023. (c) Michael R. Harris, M. R.; Hanna, L. E.; Greene, M. A.; Moore, C. E.; Jarvo, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3303-3306. (d) Matteson, D. S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10009-10023. (e) Bonet, A.; Odachowski, M.; Leonori, D.; Essafi, S.; Aggarwal, V. K. *Nature Chem.* **2014**, *6*, 584-589.

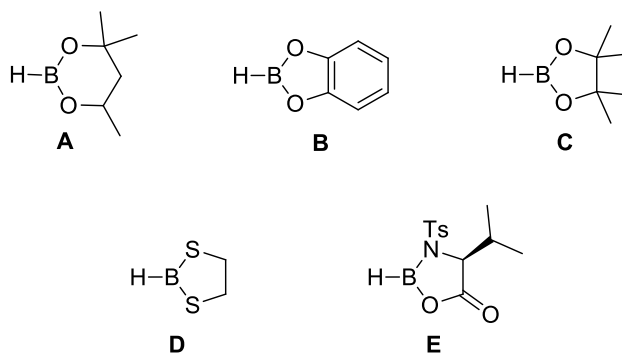
<sup>16</sup> Anastasi, N. R.; Waltz, K. M.; Weerakoon, W. L.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2003**, *22*, 365-369.

<sup>17</sup> Ishiyama, T.; Murata, M.; Ahiko, T.-A.; Miyaura, N. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 176-182.

<sup>18</sup> (a) Marder, T. B.; Norman, N. C. *Topics Catal.* **1998**, *5*, 63-73. (b) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 392-402. (c) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Rec.* **2004**, *3*, 271-280. (d) Miyaura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1535-1553. (e) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737.

<sup>19</sup> Woods, W. G.; Strong, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4667-4671.

benzodioxaborol (catecolborano) **B**<sup>20</sup> y el pinacolborano **C**<sup>21</sup> son algunos de los ejemplos más característicos de este tipo de compuestos. También existen boranos heterocíclicos como por ejemplo los compuestos **D** y **E** (**Figura 4**). Estos reactivos de borohidruro se utilizan para llevar a cabo hidroboraciones<sup>22</sup> y reducciones de grupos carbonilo,<sup>23</sup> reacciones de Diels-Alder<sup>24</sup> y reacciones de acoplamiento cruzado.



**Figura 4**

Los dihaloboranos<sup>25</sup> son compuestos altamente electrófilos. Estos derivados de boro son muy reactivos y pueden reaccionar bajo condiciones de reacción en las que los ácidos borónicos y sus ésteres son poco reactivos, como por ejemplo, en ciertas reacciones de aminación oxidante del enlace B-C de boronatos.<sup>26</sup> Los dihaloboranos, una vez sintetizados, pueden reaccionar fácilmente con compuestos insaturados como por ejemplo en reacciones de *cis*-1,2-alilboración de alquinos terminales o derivados del acetileno, dando lugar a nuevas especies dihaloboriladas que pueden posteriormente ser transformadas en otros derivados borilados.<sup>27</sup>

<sup>20</sup> Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1816-1818.

<sup>21</sup> Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482-3485.

<sup>22</sup> (a) Panek, J. S.; Xu, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5288-5290. (b) Thaisrivongs, S.; Wuest, J. D. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3243-3246.

<sup>23</sup> (a) Takasu, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1990**, 194-196. (b) Sartor, D.; Saffrich, J.; Helmchen, G. *Synlett* **1990**, 197-198. (c) Kiyooka, S.-I.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276-2278.

<sup>24</sup> Kiyooka, S.-I.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276-2278.

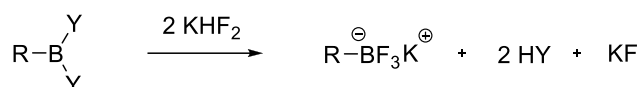
<sup>25</sup> (a) Brown, H. C.; Salunkhe, A. M.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1170-1175. (b) Brown, H. C.; Salunkhe, A. M.; Argade, A. B. *Organometallics* **1992**, *11*, 3094-3097.

<sup>26</sup> Bjorkquist, D. W. *Process for synthesizing β-aminoalkylboronic acids and cyclic esters*. PCT Int. Appl. 1994, WO 9404543 A1 19940303.

<sup>27</sup> Yuri N. Bubnov, Nikolai, Y. N.; Kuznetsov, N. Y.; Pastukhov, F. V.; Vadim V. Kublitsky, V. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *21*, 4633-4639.

## 1.1.1.4. Sales de trifluoroborato

Los organotrifluoroboratos son derivados de ácidos borónicos monoméricos, cristalinos, fácilmente manipulables y muy estables a la humedad y al aire, que se pueden preparar fácilmente mediante el procedimiento descrito por Vedejs<sup>28</sup> y también a partir de ésteres borónicos (**Esquema 2**).<sup>29</sup>



Y = grupo heteroatómico

Esquema 2

Los trifluoroboratos son compuestos estables frente a numerosos reactivos que a menudo son un problema para otras especies de boro. Debido a la fortaleza de los enlaces F-B, las sales de organotrifluoroboratos pueden emplearse para proteger el orbital vacante del boro de una reacción electrófila con un oxidante fuerte, conservando de esta manera el enlace C-B inalterado mientras que se transforman otros grupos funcionales dentro de la misma molécula.<sup>30</sup> Son una alternativa sintética al empleo de ácidos, ésteres borónicos y organoboranos en reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura<sup>31</sup> y en otras reacciones, como las adiciones 1,2 y 1,4 catalizadas por Rh,<sup>32</sup> los acoplamientos con aminas y alcoholes promovidos por Cu<sup>33</sup> y las alilaciones de aldehídos<sup>34</sup> entre otras aplicaciones.<sup>35</sup>

<sup>28</sup> (a) Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027. (b) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hitchcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460-2470.

<sup>29</sup> Matteson, D. S.; Kim, G. Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2153-2155.

<sup>30</sup> Molander, G. A.; Ribagorda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11148-11149.

<sup>31</sup> (a) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275-286. (b) Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013-2030. (c) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240-9261.

<sup>32</sup> (a) Pucheault, M.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552-3557. (b) Ros, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6289-6292. (c) Gendrineau, T.; Genêt, J.-P.; Darses, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3486-3489.

<sup>33</sup> (a) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1381-1384. (b) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4397-4400.

<sup>34</sup> (a) Thadani, A. N.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3827-3830. (b) Carosi, L.; Hall, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5913-5915.

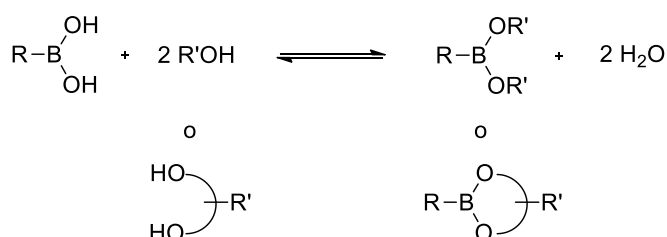
<sup>35</sup> (a) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623-3658. (b) Darses, S.; Genêt, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288-325. (c) Molander, G. A.; Sandrock, D. L. *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.* **2009**, *12*, 811-823.



## 1.2. Métodos de preparación directos de ácidos, ésteres borónicos y sus derivados

El reconocimiento de la utilidad de los ácidos borónicos y sus derivados como intermediarios sintéticos, ha permitido el desarrollo de nuevos métodos de preparación de estos compuestos, que tienen lugar en condiciones cada vez más suaves y eficientes.

Por analogía con los ácidos carboxílicos, la sustitución de los grupos hidroxilo por grupos alcoxilo o ariloxilo da lugar a la formación de los ésteres derivados a partir de transformaciones sencillas. La síntesis de ésteres a partir de ácidos borónicos y alcoholes o dioles es una reacción reversible (**Esquema 3**). Este proceso se ve favorecido hacia la formación del éster derivado cuando este producto resulta ser insoluble en el disolvente de la reacción o cuando se elimina el agua generada en el proceso ya sea o por destilación azeotrópica o utilizando un agente desecante, como el  $\text{MgSO}_4$  anhidro, de acuerdo con el principio de Le Echâtelier.



**Esquema 3**

Los ésteres borónicos también pueden ser preparados mediante reacciones de transesterificación con ésteres dialquílicos pequeños, por tratamiento de un diol con trialquilborohidruro de litio,<sup>36</sup> o a partir del empleo de boranos.<sup>37</sup> Uno de los primeros ejemplos de formación de ésteres borónicos a partir de dioles y polioles se llevó a cabo en el grupo de Kuivila,<sup>38</sup> con la preparación de varios ésteres del ácido fenilborónico por

<sup>1</sup> Hall, D. G. *Structure, Properties, and Preparation of Boronic Acid Derivatives*, in *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, 2nd Ed.; Hall, D. G.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011, Vols. 1,2.

<sup>36</sup> Garlaschelli, L.; Mellerio, G.; Vidari, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 597-600

<sup>37</sup> Dahlhoff, W. V.; Köster, R. *Heterocycles* **1982**, 18, 421-449

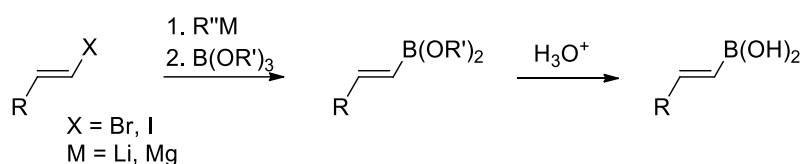
<sup>38</sup> Kuivila, H. G.; Keough, A. H.; Soboczenski, E. J. *J. Org. Chem.* **1954**, 8, 780-783

reacción de este último con azúcares, como el manitol y el sorbitol, y 1,2-dioles, como el catecol y el pinacol, en agua caliente.

Muchos ácidos y ésteres borónicos se encuentran disponibles comercialmente. En la bibliografía se pueden encontrar infinidad de métodos de preparación de ácidos borónicos,<sup>1</sup> que van desde la clásica oxidación<sup>39</sup> o hidrólisis de trialquilboranos hasta la funcionalización C-H por borilación directa catalizada por metales de transición. A continuación se presentan una selección de los métodos más comunes y/o relevantes para la síntesis de ácidos y esteres borónicos.

### 1.2.1. Captura de intermedios organometálicos con boratos

La captura de intermedios organometálicos con boratos es uno de los primeros métodos y probablemente el más común y barato de preparación de ácidos y ésteres borónicos, y que permite la formación de derivados de arilo,<sup>40</sup> alquenilo,<sup>41</sup> alquinilo,<sup>42</sup> alquilo<sup>43</sup> y alilo<sup>44</sup> de manera económica y eficaz. Este método consiste en la reacción de un intermedio organometálico fuerte (un derivado de Li o Mg, entre otros) con un éster de borato a baja temperatura (ver ejemplo en el **Esquema 4**). Sin embargo, el empleo de estos compuestos organometálicos, que presentan una baja compatibilidad con grupos funcionales, exige condiciones de reacción rigurosamente anhidras.<sup>45</sup>



Esquema 4

<sup>39</sup> Mirviss, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3051-3056.

<sup>40</sup> (a) Das, S.; Alexeev, V. L.; Sharma, A. C.; Geib, S. J.; Asher, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7719-7722. (b) Evans, D. A.; Katz, J. L.; Peterson, G. S.; Hintermann, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12411-12413.

<sup>41</sup> Brown, H. C.; Bhat, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 21-24.

<sup>42</sup> Matteson, D. S.; Peacock, K. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 369-371.

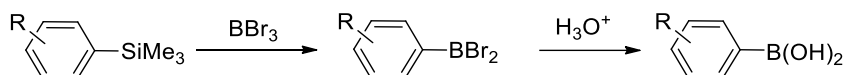
<sup>43</sup> Brown, H. C.; Cole, T. E. *Organometallics* **1983**, *2*, 1316-1319.

<sup>44</sup> (a) Blais, J.; L'Honoré, A.; Soulié, J.; Cadiot, P. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *78*, 323-337. (b) Stürmer, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, *29*, 59-60.

<sup>45</sup> En el caso de la síntesis de ácidos arilborónicos, la presencia de un grupo dirigente, como por ejemplo aminas, éteres, anilidas, ésteres o amidas, originan una *orto*-metalación directa. (a) Caron, S.; Hawkins, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2054-2055. (b) Kristensen, J.; Lysén, M.; Vedso, P.; Begtrup, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1435-1437.

### 1.2.2. Reacciones de transmetalación directa

Los ácidos aril-<sup>46</sup> y alquenilborónicos<sup>47</sup> se pueden sintetizar mediante una reacción de transmetalación directa de trialquilsilanos y estannanos con un haluro de boro como por ejemplo el tribromuro de boro (**Esquema 5**). El control termodinámico de esta reacción puede atribuirse a la mayor estabilidad de los enlaces B-C y Si(Sn)-B de los productos obtenidos, en comparación con los respectivos enlaces B-Br y Si(Sn)-C de los sustratos.



**Esquema 5**

### 1.2.3. Acoplamiento de electrófilos con compuestos diborilados (Reacción de Miyaura)

Este método de preparación de ácidos y ésteres borónicos se desarrolló como una alternativa sintética más suave a la reacción que empleaba reactivos organometálicos fuertes como son los organomagnesianos o reactivos de organolitio, entre otros. Este método permite la preparación de nuevos ácidos borónicos de arilo,<sup>48</sup> alquenilo,<sup>49</sup> alilo<sup>50</sup> y alquilo<sup>51</sup> a partir de una mayor variedad de sustratos en condiciones de reacción suaves y con la ventaja de ser compatible con una gran variedad de grupos funcionales, empleando como catalizadores metales de transición (**Esquema 6**). El grupo de

<sup>46</sup> Sharp, M. J.; Cheng, W.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5093-5096.

<sup>47</sup> Itami, K.; Kamei, T.; Yoshida, J.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14670-14671. También se pueden sintetizar ácidos alquenilborónicos a partir de intermedios de zirconoceno, preparados a partir de la hidrozirconización de alquinos terminales: Cole, T. E.; Quintanilla, R.; Rodewald, S. *Organometallics* **1991**, 10, 3777-3781.

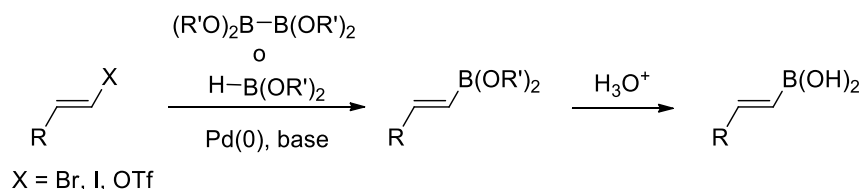
<sup>48</sup> (a) Wilson, D. A.; Wilson, C. J.; Moldoveanu, C.; Resmerita, A.-M.; Corcoran, P.; Hoang, L. M.; Rosen, B. M.; Percec, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1800-1801. (b) Yamamoto, T.; Morita, T.; Takagi, J.; Yamakawa, T. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5766-5769.

<sup>49</sup> Occhiato, E. G.; Galbo, F. L.; Guarna, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7324-7330.

<sup>50</sup> (a) Ishiyama, T.; Ahiko, T.-A.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6889-6892. (b) Sebelius, S.; Wallner, O. A.; Sazabó, K. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3065-3068.

<sup>51</sup> (a) Bej, A.; Srimani, D.; Sarkar, A. *Green Chem.* **2012**, 14, 661-667. (b) Joshi-Pangu, A.; Ma, X.; Diane, M.; Iqbal, S.; Kribs, R. J.; Huang, R.; Wang, C.-Y.; Biscoe, M. R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6629-6633. (c) Dudnik, A. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10693-10697. (d) Attack, T. C.; Lecker, R. M.; Cook, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 9521-9523. (e) Bose, S. K.; Fucke, K.; Liu, L.; Steel, P. G.; Marder, T. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 1799-1803.

Miyaura<sup>52</sup> publicó que los ésteres de diboro, tales como el bis(pinacolato)diboro (**Figura 3B**, pág. 24), reaccionan con bromuros, yoduros y triflatos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd usando unas condiciones de reacción suaves.<sup>53</sup>



Esquema 6

#### 1.2.4. Hidroboración de alquinos y alquenos

Desde el descubrimiento de la reacción de hidroboración de compuestos insaturados en 1956 por Brown y Rao,<sup>54</sup> esta reacción se considera uno de los métodos más usados para la preparación de compuestos de organoboro.<sup>55</sup>

El empleo de la reacción de hidroboración sobre alquinos permite obtener ácidos alquenilborónicos o derivados, que pueden ser *cis* o *trans*, en función de las condiciones de reacción empleadas (**Esquema 7**).

La reacción de hidroboración térmica de un alquino terminal proporciona ácidos alquenilborónicos *trans*-2-sustituidos al producirse una hidroboración *cis* altamente regioselectiva por unión del átomo de boro al carbono terminal del alquino.<sup>56,57</sup> Otro método no catalizado es la hidroboración regioselectiva de bromoalquinos desarrollado por Brown e Imai.<sup>58</sup> A diferencia de la hidroboración térmica, el proceso global consiste en una hidroboración *trans* indirecta.

<sup>52</sup> Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510. (b) Takagi, J.; Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001-8006.

<sup>53</sup> En la síntesis de ácidos alquenilborónicos, la geometría del alqueno del sustrato se mantiene en el producto final siendo necesario la utilización de bases fuertes para conseguir buenos rendimientos. (a) Takagi, J.; Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001-8006. (b) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Kamon, A.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 284-290.

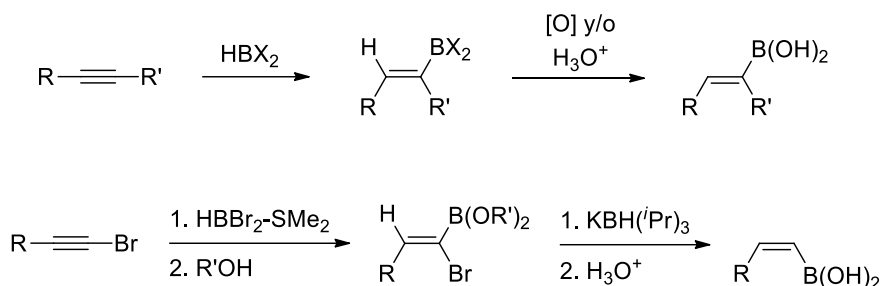
<sup>54</sup> (a) Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694-5695. (b) Brown, H. C. *Hydroboration*; Brown, H. C., Ed.; W. A. Benjamin/Cummings: Reading MA, New York, 1962.

<sup>55</sup> Vogels, C. M.; Westcott, S. A. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 687-699.

<sup>56</sup> (a) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249-5255. (b) Hoffmann, R. W.; Dresely, S. *Synthesis* **1988**, 103-106.

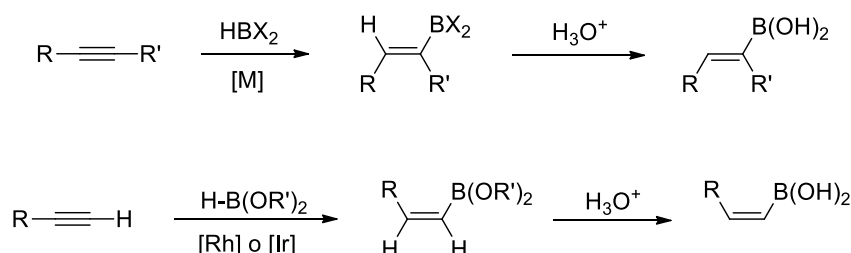
<sup>57</sup> Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3834-3840.

<sup>58</sup> Brown, H. C.; Imai, T. *Organometallics* **1984**, *3*, 1392-1395.



Esquema 7

Las reacciones de hidrobioración *cis* de alquinos pueden ser procesos catalizados por distintos metales de transición (p.e. Ti, Zr, Rh, Ni, Au, Cu, Fe, etc.)<sup>59</sup> utilizando pinacolborano o bis(pinacolato)diboro como agentes de hidrobioración. Esta reacción también se ha extendido a alenos, originando ésteres alquenilborónicos.<sup>60</sup> En el grupo de Miyaura<sup>61</sup> se ha conseguido desarrollar una metodología de obtención de ácidos *cis*-alquenilborónicos mediante una hidrobioración *trans* directa catalizada por Rh o Ir (Esquema 8).



Esquema 8

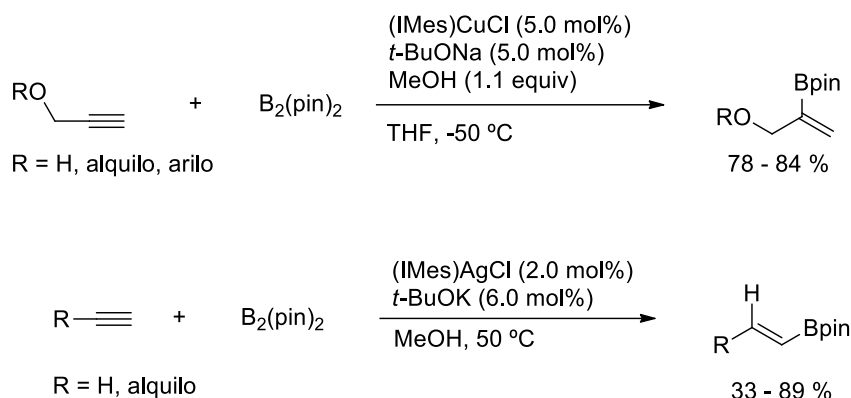
Los sistemas catalíticos utilizados en los procesos de hidrobioración de alquinos han evolucionado considerablemente con el fin de obtener mejores regioselectividades. Los

<sup>59</sup> Algunos ejemplos recientes, Ti: (a) He, X.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1696-1702. Zr: (b) Wang, Y. D.; Kimball, G.; Prashada, A. S.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777-8780. Rh: (c) Cid, J.; Carbó, J. J.; Fernández, E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1512-1521. (d) Feng, C.; Loh, T-P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3444-3447. Ni: (e) Pereira, S.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3283-3286. Au: (f) Leyva, A.; Zhang, X.; Corma, A. *Chem. Commun.* **2009**, 4947-4949. Cu: (g) Lipshutz, B. H.; Bošković, A. V.; Aue, D. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10183-10186. (h) Moure, A. L.; Gómez Arrayás, R.; Cárdenas, D. J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7219-7222. (i) Moure, A. L.; Mauleón, P.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2054-2057. (j) Lee, S.; Li, D.; Yun, J. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 2440-2443. Fe: (k) Zhang, L.; Peng, D.; Leng, X.; Huang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3676-3680. (l) Greenhalgh, M. D.; Thomas, S. P. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11230-11232.

<sup>60</sup> (a) Yamamoto, Y.; Fujikawa, R.; Yamada, Y.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **1999**, 1069-1070. (b) Chen, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5744-5747.

<sup>61</sup> Ohmura, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4990-4991.

grupos de Hoveyda<sup>62</sup> y de Takaki<sup>63</sup> han desarrollado métodos altamente selectivos de síntesis de vinilboronatos internos y alquénilboronatos respectivamente, a partir de alquinos terminales, mediante el empleo de bis(pinacolato)diboro, ligandos carbeno NHC y complejos de Cu(I) y Ag(I). De esta manera se obtuvieron ésteres alquénilborónicos con excelentes regioselectividades y una alta compatibilidad con grupos funcionales (**Esquema 9**).



**Esquema 9**

Las reacciones de hidroboração de alquenos son un método muy útil para la formación de ésteres alquénilborónicos.<sup>64</sup> Estos procesos, al igual que en el caso anterior, pueden estar catalizados o no por metales de transición.<sup>65</sup> Las hidroboraciones asimétricas de alquenos con agentes de hidroboração quirales<sup>66</sup> o catalizadores quirales de Rh y Cu<sup>67</sup> constituyen una ruta bien establecida para la obtención de ésteres alquénilborónicos quirales o de los correspondientes alcoholes o aminas tras la oxidación estereoespecífica del enlace B-C.

<sup>62</sup> Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859-7871.

<sup>63</sup> Yoshida, H.; Kageyuki, I.; Takaki, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3512-3515.

<sup>64</sup> (a) Männig, D.; Nöth, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 878-879. (b) Crudden, C. M.; Edwards, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *24*, 4695-4712.

<sup>65</sup> (a) Brown, H. C. *Hydroboration*; W. A. Benjamin Inc.: New York, 1962. (b) Fu, G. C. *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*; Beller, M., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008; p 193.

<sup>66</sup> (a) Brown, H. C.; Singaram, B. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 287-293. (b) Thomas, S. P.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1896-1898.

<sup>67</sup> Algunos ejemplos recientes, Rh: (a) Smith, S. M.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1740-1741. Cu: (b) Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3160-3161. (c) Moure, A. L.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6701-6703. (d) Johnson, H. C.; Torrey-Harris, R.; Ortega, L.; Theron, R.; McIndoe, J. S.; Weller, A. S. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 3486-3494.

Además, se han sintetizado ésteres alilborónicos o sus correspondientes alcoholes a partir de 1,3-dienos en presencia de un reactivo de hidroboración y catalizadas por distintos metales de transición (p.e., Pd, Rh, Cu, Ni o Pt).<sup>68</sup>

### 1.2.5. Reacciones de bismetación de compuestos insaturados

Otro método muy interesante de preparación de ésteres borónicos de alqueno, alquilo y alilo consiste en la reacción catalizada por metales de transición (p.e., Pd, Pt, Cu, Ni, Rh) de compuestos bimetálicos de los grupos principales (M-M', M = B, M' = Si, Sn, B, etc.) con alquinos, alquenos, dienos y alenos.<sup>69</sup> El término “metálico” usado en este contexto indica solamente que el heteroátomo es menos electronegativo que el carbono. La aplicación de esta metodología permite sintetizar compuestos borilados mucho más elaborados, que ofrecen un elevado potencial sintético por su gran versatilidad y que presentan la ventaja de poder ser funcionalizados selectivamente. También se pueden encontrar algún ejemplo de diboración catalizada por bases de Lewis.<sup>70</sup>

En la bibliografía se han descrito muchos ejemplos de diboración de alquinos<sup>71</sup> y versiones enantioselectivas de diboración de alquenos<sup>72</sup> y alenos<sup>73</sup> (**Esquema 10**).

<sup>68</sup> (a) Satoh, M.; Nomoto, Y.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3789-3792. (b) Ely, R. J.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2534-2535. (c) Sasaki, Y.; Zhong, C.; Sawamura, M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1226-1227.

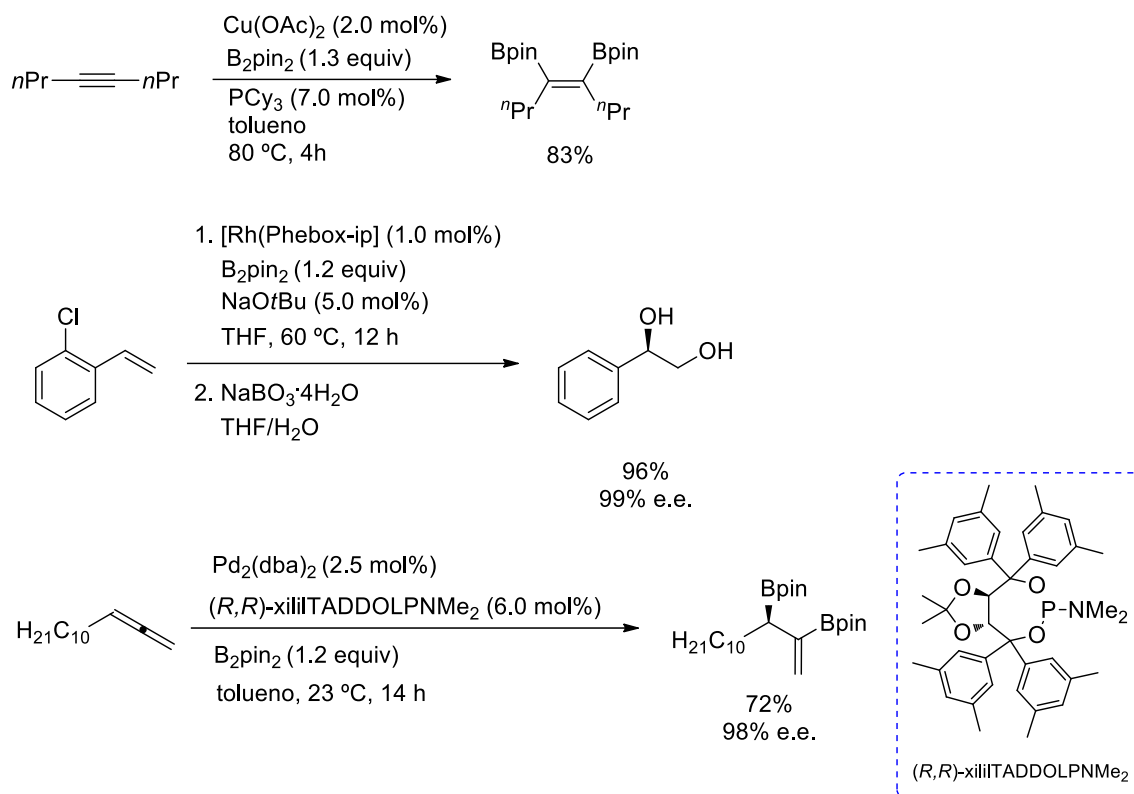
<sup>69</sup> (a) Marder, T. B.; Norman, N. C. *Top. Catal.* **1998**, *5*, 63-73. (b) Beletskaya, I.; Moberg, C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2320-2354.

<sup>70</sup> (a) Bonet, A.; Pubill-Ulldemolins, C.; Bo, C.; Gulyás, H.; Fernández, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7158-7161. (b) Pubill-Ulldemolins, C.; Bonet, A.; Bo, C.; Gulyás, H.; Fernández, E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1121-1126.

<sup>71</sup> (a) Yoshida, H.; Kawashima, S.; Takemoto, Y.; Okada, K.; Ohshita, J.; Takaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 235-238. (b) Nagashima, Y.; Hirano, K.; Takita, R.; Uchiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8532-8535.

<sup>72</sup> (a) Morgan, J. B.; Miller, S. P.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8702-8703. (b) Ramírez, J.; Lillo, V.; Segarra, A. M.; Fernández, E. *C. R. Chimie* **2007**, *10*, 138-151. (c) Kliman, L. T.; Mlynarski, S. N.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13210-13211. (d) Toribatake, K.; Nishiyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11011-11015.

<sup>73</sup> (a) Pelz, N. F.; Woodward, A. R.; Burks, H. E.; Sieber, J. D.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16328-16329. (b) Burks, H. E.; Liu, S.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8766-8773. (c) Burks, H. E.; Morken, J. P. *Chem. Commun.* **2007**, 4717-4725. (d) Wang, M.; Cheng, L.; Wu, Z. *Organometallics* **2008**, *27*, 6464-6471.



Esquema 10

Esta metodología también se puede aplicar a compuestos poliinsaturados.<sup>74</sup> La adición bimetalica a 1,3-dienos es un proceso particularmente importante, ya que permite, en un solo paso, la preparación de compuestos con dos funcionalizaciones metálicas alílicas, iguales o distintas, que posteriormente pueden seguir siendo transformadas. La mayoría de las reacciones de diboración de 1,3-dienos son catalizadas por Pt, aunque se pueden encontrar en la bibliografía algún ejemplo con Ni.<sup>75</sup> La primera reacción de diboración sobre dienos catalizada por Pt(0) se desarrolló en el grupo de Miyaura (**Esquema 11**).<sup>76</sup> En esta reacción se obtienen los productos de una adición 1,4 *syn* del bis(pinacolato)diboro con elevados rendimientos y alta estereoselectividad. En un intento de llevar a cabo este tipo de reacciones de manera asimétrica, el grupo de Norman<sup>77</sup> preparó varios complejos de Pt con diboranos quirales, pero la inducción asimétrica no resultó significativa. El grupo de Morken publicó varios ejemplos de

<sup>74</sup> Dang, L.; Lin, Z.; Marder, T. B. *Chem. Commun.* **2009**, 3987-3995.

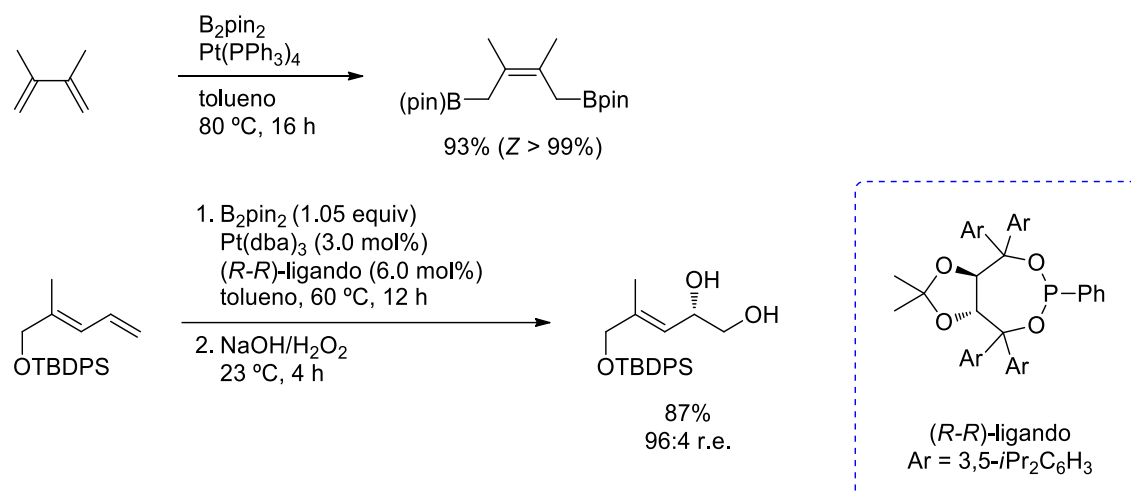
<sup>75</sup> J. Ely, R.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4348-4351.

<sup>76</sup> Ishiyama, T.; Yamamoto, M.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **1996**, 2073-2074.

<sup>77</sup> Clegg, W.; Johann, T. R. F.; Marder, T. B.; Norman, N. C.; Orpen, A. G.; Peakman, T. M.; Quayle, M. J.; Rice, C. R.; Scott, A. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1431-1438.



diboración enantioselectiva de dienos lineales y cíclicos<sup>78</sup> catalizada por Pt(0) con ligandos quirales en presencia de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (Esquema 11).<sup>79</sup> En este caso, los productos diborilados se oxidan directamente a alcoholes o se utilizan como sustratos en alilaciones de compuestos carbonílicos.



Esquema 11

Asimismo se pueden encontrar ejemplos de reacciones de borilsililación<sup>80</sup> y borilestannilación<sup>81</sup> de distintas especies insaturadas (Esquema 12).<sup>82</sup>

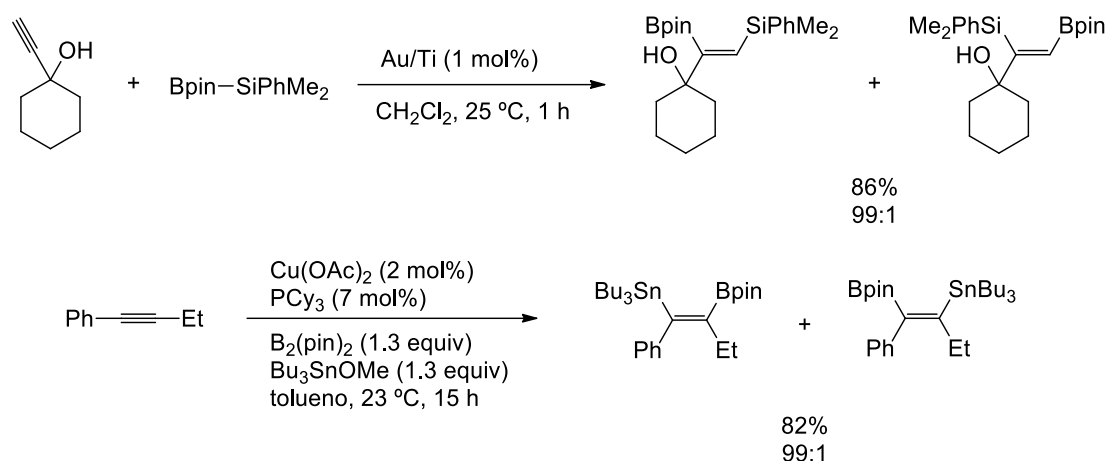
<sup>78</sup> (a) Ishiyama, T.; Yamamoto, M.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **1996**, 2073-2074 (b) Hong, K.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9102-9108.

<sup>79</sup> (a) Burks, H. E.; Kliman, L. T.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9134-9135. (b) Schuster, C. H.; Li, B.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7906-7909. (c) Kliman, L. T.; Mlynarski, S. N.; Ferris, G. E.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 521-524.

<sup>80</sup> Alquinos: (a) Ohmura, T.; Oshima, K.; Taniguchi, H.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12194-12196. Alquenos: (b) Ito, H.; Horita, Y.; Yamamoto, E. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8006-8008. (c) Gryparis, C.; Stratakis, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1430-1433. Alenos: (d) Ohmura, T.; Taniguchi, H.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13682-13683. 1,3-Dienos: (e) Gerdin, M.; Moberg, C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 749-753. (f) Gerdin, M.; Penhoat, M.; Zalubovskis, R.; Petermann, C.; Moberg, C. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3519-3526.

<sup>81</sup> Alquinos: (a) Onozawa, S.; Hatanaka, Y.; Sakakura, T.; Shimada, S.; Tanaka, M. *Organometallics* **1996**, 16, 5450-5452. (b) Singidi, R. R.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2622-2625. (c) Takemoto, Y.; Yoshida, H.; Takaki, K. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 14841-14844. Alenos: (c) Onozawa, S.; Hatanaka, Y.; Tanaka, M. *Chem. Commun.* **1999**, 1863-1864. Dienos: (d) Sato, Y.; Saito, N.; Mori, M. *Chem. Lett.* **2002**, 18-19.

<sup>82</sup> Review: Toshimichi Ohmura, T.; and Michinori Suginome, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, 82, 29-49.



Esquema 12

### 1.2.6. Reacciones de borilación directa mediante procesos de activación C-H

Las reacciones de activación C-H que permiten obtener compuestos borilados son transformaciones eficientes, átomoeconómicas y consideradas con el medio ambiente que despiertan a día de hoy un elevado interés sintético.

La borilación directa de alcanos fue descrita por primera vez por el grupo de Hartwig, para ello se utilizaron condiciones fotoquímicas y catalizadores metálicos (Re, Fe, W)<sup>83</sup> que dieron lugar a los ésteres borónicos con alta regioselectividad. Con este mismo fin, también se pueden utilizar condiciones térmicas (Rh y Ru).<sup>84</sup> Además, varios grupos de investigación han publicado distintos procedimientos eficientes para la

<sup>83</sup> (a) Waltz, K.M.; Hartwig, J. F. *Science* **1997**, 277, 211-213. (b) Chen, H.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 3391-3393. (b) Hartwig, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1992-2002.

<sup>84</sup> Para Rh: (a) Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science* **2000**, 287, 1995-1997. (b) Lawrence J. D.; Takahashi M.; Bae C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15334-15335. Para Ru: (c) Murphy, J. M.; Lawrence J. D.; Kawamura, K.; Incarvito, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13684-13685.

borilación de arenos, utilizando como catalizadores Re,<sup>83b</sup> Rh<sup>85</sup> e Ir,<sup>86</sup> y, en particular, para la funcionalización de polímeros.<sup>87</sup>

La borilación de distintos alcanos, alquenos, arenos y posiciones bencílicas de alquilarenos, utilizando distintos metales (p.e. Re, Rh, Ir, Ru, Pd, Cu) como catalizadores y distintos agentes borilantes (H-Bpin y B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>), facilita la formación de compuestos de boro alquílicos, alquenílicos, arílicos o heteroarílicos y bencílicos respectivamente (**Esquema 13**).<sup>88</sup>

Asimismo, se han descrito funcionalizaciones alquenílicas<sup>89</sup> utilizando Rh y Pd como catalizadores. La utilización de Pd/C como catalizador origina una funcionalización C-H bencílica selectiva a partir de alquilbencenos.<sup>90</sup>

<sup>85</sup> (a) Cho, J.-Y.; Iverson, C. N.; Smith, M. R., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868-12869. (b) Shimada, S.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2168-2171. (c) Murata, M.; Odajima, H.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1980-1982.

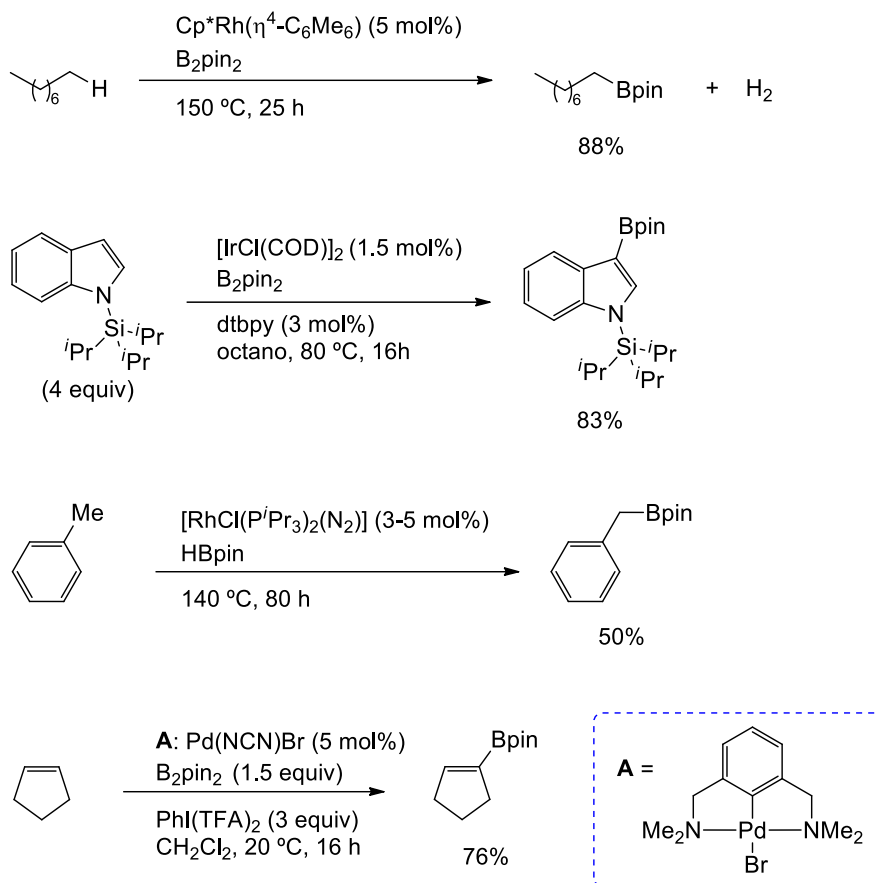
<sup>86</sup> (a) Cho, J.-Y.; Tse, M.K.; Holmes, D.; Maleczka, R. E.; Smith III, M. R. *Science* **2002**, *295*, 305-308. (b) Ishiyama, T.; Nobuta, Y.; Hartwig, J. F.; Miyaoura, N. *Chem. Commun.* **2003**, 2924-2925. (c) Mkhalid, I. A. I.; Coventry, D. N.; Albesa-Jove, D.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Perutz, R. N.; Marder, T. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 489-491. (d) Robbins, D. W.; Boebel, T. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4068-4069. (e) Green, A. G.; Liu, P.; Merlic, C. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4575-4583.

<sup>87</sup> (a) Bae, C.; Hartwig, J. F.; Chung, H.; Harris, N. K.; Switek, K. A.; Hillmyer, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6410-6413. (b) Jo, T. S.; Kim, S. H.; Shin, J.; Bae, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1656-1657.

<sup>88</sup> (a) Mkhalid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890-931. (b) Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science* **2000**, *287*, 1992-1995. (c) Sasaki, I.; Doi, H.; Hashimoto, T.; Kikuchi, T.; Ito, H.; Ishiyama, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7546-7548. (d) Johansson-Seechurn, C. C. C.; Sivakumar, V.; Satoskar, D.; Colacot, T. J. *Organometallics* **2014**, *33*, 3514-3522.

<sup>89</sup> (a) Mkhalid, I. A. I.; Coupes, R. B.; Edes, S. N.; Coventry, D. N.; Souza, F. A. S.; Thomas, R. L.; Hall, J. J.; Bi, S.-W.; Lin, Z.; Marder, T. B. *Dalton Trans.* **2008**, 1055-1064. (b) Selander, N.; Willy, B.; Szabó, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4051-4053.

<sup>90</sup> Ishiyama, T.; Ishida, K.; Takagi, J.; Miyaoura, N. *Chem. Lett.* **2001**, 1082-1083.



Esquema 13

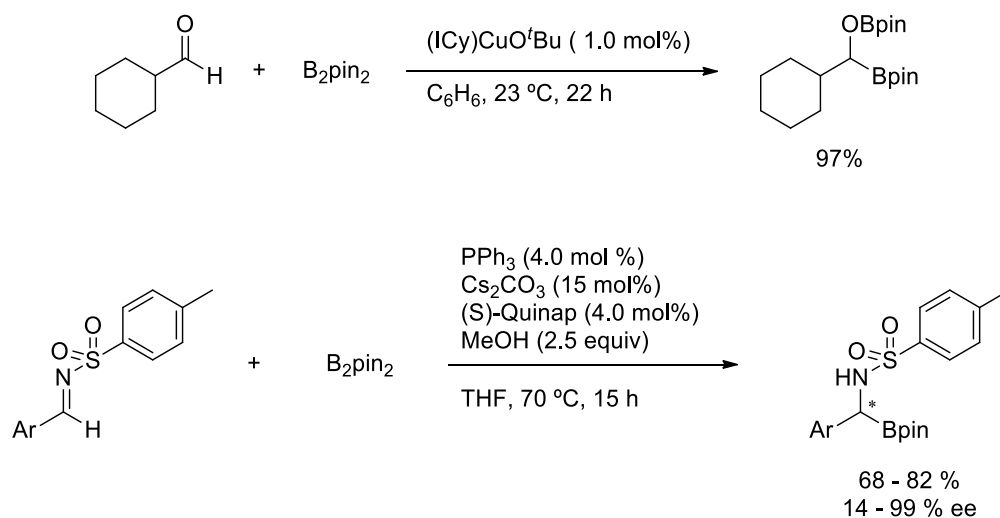
### 1.2.7. Otros métodos de formación de compuestos borilados

En la bibliografía se han descrito recientemente nuevas metodologías sintéticas que permiten obtener especies boriladas estructuralmente muy diversas. Entre ellas podemos destacar la 1,2-diboración de aldehídos mediante su tratamientos con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de Cu(II) que conduce a la formación de compuestos diborilados estables en estado sólido;<sup>91</sup> la borilación de iminas, catalizada o no por metales de transición, que da lugar a la formación de  $\alpha$ -aminoboronatos de manera enantioselectiva<sup>92</sup> (**Esquema 14**); o las reacciones de

<sup>91</sup> Laitar, D. S.; Tsui, E. Y.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *110*, 11036-11037.

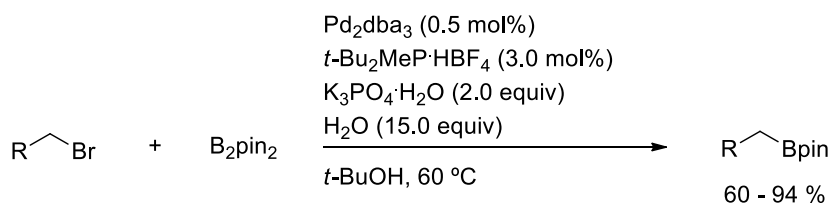
<sup>92</sup> (a) Beenen, M. A.; An, C.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6910-6911. (b) Solé, C.; Gulyás, H.; Fernandez, E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3769-3771.

carbaboración de alquenos<sup>93</sup> y de alquinos que conducen a la formación de alquilboronatos y vinilboronatos tri- y tetrasustituidos, respectivamente.<sup>94</sup>



Esquema 14

Las reacciones de borilación de haluros alquílicos catalizadas por complejos de Pd permiten la obtención de alquilboronatos en presencia de otros grupos funcionales como por ejemplo nitrilos, alcoholes, ésteres y amidas (**Esquema 15**).<sup>95</sup>



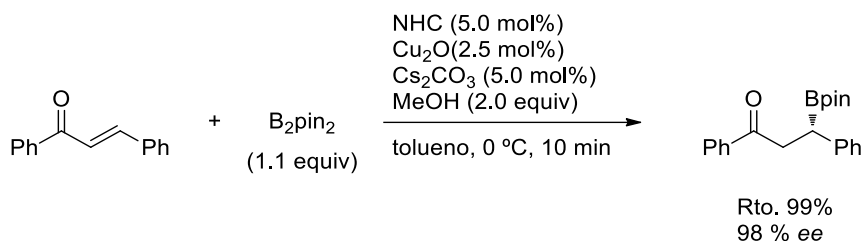
Esquema 15

<sup>93</sup> Semba, K.; Nakao, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7567-7570.

<sup>94</sup> R.; Alfaro, A.; Parra, J.; Aleman, J. L. García-Ruano, Tortosa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15165-15168.

<sup>95</sup> Joshi-Pangu, A.; Ma, X.; Diane, M.; Iqbal, D.; Kribs, R. J.; Huang, R.; Wang, C-Y.; Biscoe, M. R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6629-6633.

Otros procesos como la adición de boro a ésteres<sup>96</sup>, amidas<sup>97</sup> o cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas<sup>98</sup> resultan también muy interesantes ya que por ejemplo, mediante el empleo de complejos quirales de Cu junto con ligandos carbeno NHC, permiten la formación enantioselectiva de nuevos compuestos  $\beta$ -borilados (**Esquema 16**).



Esquema 16

### 1.3. Reactividad de los ácidos borónicos y sus derivados.

Como ya se ha mencionado con anterioridad, los compuestos borilados son unos intermedios sintéticos muy útiles e interesantes, los cuales no solo han encontrado su aplicación en la reacción de Suzuki<sup>18,31</sup>, sino que existen un gran número de reacciones que emplean esta serie de compuestos como intermedios, independientemente de su comportamiento como nucleófilos o electrófilos, para la obtención de otros grupos

<sup>18</sup> (a) Marder, T. B.; Norman, N. C. *Topics Catal.* **1998**, *5*, 63-73. (b) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 392-402. (c) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Rec.* **2004**, *3*, 271-280. (d) Miyaura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1535-1553. (e) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737.

<sup>31</sup> (a) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275-286. (b) Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013-2030. (c) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240-9261.

<sup>96</sup> (a) Lee, J.; Yun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 145-147. (b) O'Brien, J. M.; Lee, K.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10630-10633. (c) Lee, J. Ch. H.; McDonald, R.; Hall, D. G. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 894-899.

<sup>97</sup> Chea, H.; Sim, H.; Yun, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 855-858.

<sup>98</sup> (a) Chen, I.; Yin, L.; Itano, W.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11664-11665. (b) Hartmann, E.; Vyas, D. J.; Oestreich, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7917-7932. (c) Radomkit, S.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3387-3391. (d) Zhao, L.; Ma, Y.; He, F.; Duan, W.; Chen, J.; Song, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1677-1681. (e) Solé, C.; Fernández, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11351-11355.

funcionales, como la oxidación a alcoholes,<sup>99</sup> la aminación,<sup>100</sup> o la halogenación,<sup>101</sup> y también para la formación de enlaces C–C mediante otros procedimientos. Entre las reacciones más destacadas se encuentran la alilación de compuestos carbonílicos a partir de alilboronatos,<sup>102</sup> la adición no catalizada a iminas,<sup>103</sup> la adición a aldehídos<sup>104</sup> y alquenos<sup>105</sup> catalizada por Rh, el acoplamiento tipo Heck a alquenos<sup>106</sup> y alquinos,<sup>107</sup> o la formación de enlaces C–heteroátomo con nucleófilos heteroatómicos catalizada por Cu.<sup>108</sup>

A continuación se presentan una selección de los métodos de funcionalización de especies boriladas que están vinculados directamente a este trabajo de tesis doctoral.

### 1.3.1. Oxidación

El tratamiento de los ácidos borónicos y sus ésteres con peróxido de hidrógeno alcalino constituye una metodología clásica para obtener los correspondientes alcoholes de manera sencilla y eficaz (**Esquema 17**).<sup>6b,109,110.</sup>

<sup>6</sup> (b) Alquilo y alqueno: Snyder, H. R.; Kuck, J. A.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 105-111.

<sup>99</sup> (a) Ainley, A. D.; Challenger, F. *J. Chem. Soc.* **1930**, 2171-2180. (b) Tripathy, P. B.; Matteson, D. S. *Synthesis* **1990**, 200-206.

<sup>100</sup>(a) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626-2704. (b) Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Ogawa, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1023-1034. (c) Mlynarski, S. N.; Karns, A. S.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 16449–16451. (d) Das, A.; Alam, R.; Eriksson, L.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3808-3811. (e) Alam, R.; Das, A.; Huang, G.; Eriksson, L.; Himo, F.; Szabó, K. *J. Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2732-2738.

<sup>101</sup> (a) Brown, H. C.; De Lue, R. B. *Synthesis* **1976**, 114-116. (b) Szumigala, R. H., Jr.; Devine, P. N.; Gauthier, D. R., Jr.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 566-569.

<sup>102</sup> (a) Blais, J.; L'Honoré, A.; Soulié, J.; Cadiot, P. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *78*, 323-337. (b) Denmark, S. E.; Almstead, N. G. *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000, capítulos 10 y 11. (c) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4732-4739. (d) Rauniyar, V.; Zhai, H.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8481-8490.

<sup>103</sup> (a) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583-586. (b) Sieber, J. D.; Liu, S.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2214-2215.

<sup>104</sup> Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaura, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279-3281.

<sup>105</sup> Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.

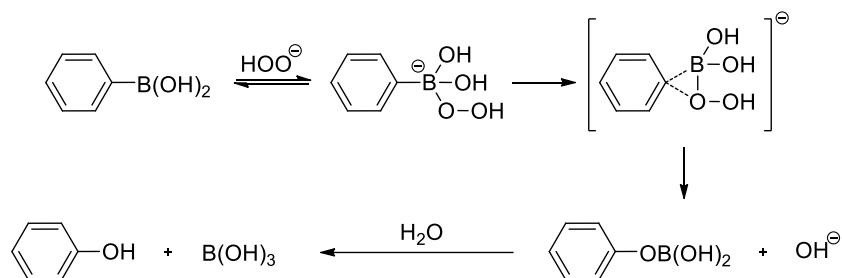
<sup>106</sup> Rh: (a) Zou, G.; Wang, Z.; Zhu, J.; Tang, J. *Chem. Commun.* **2003**, 2438-2439. Ru: (b) Farrington, E. J.; Brown, J. M.; Barnard, C. F. J.; Rowsell, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 169-171. Ir: (c) Koike, T.; Du, X.; Sanada, T.; Danda, Y.; Mori, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 89-92.

<sup>107</sup> Zou, G.; Zhu, J.; Tang, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8709-9711.

<sup>108</sup> Rh: (a) Zou, G.; Wang, Z.; Zhu, J.; Tang, J. *Chem. Commun.* **2003**, 2438-2439. Ru: (b) Farrington, E. J.; Brown, J. M.; Barnard, C. F. J.; Rowsell, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 169-171. Ir: (c) Koike, T.; Du, X.; Sanada, T.; Danda, Y.; Mori, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 89-92.

<sup>109</sup> Arilo: (a) Ainley, A. D.; Challenger, F. *J. Chem. Soc.* **1930**, 2171-2180.

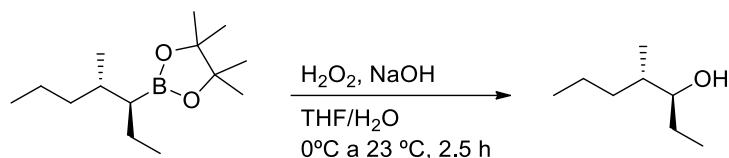
<sup>110</sup> Brown, H. C.; Basavaiah, D.; Kulkarni, S. U. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3808-3810.



Esquema 17

El mecanismo por el que transcurre este proceso de oxidación en medio básico involucra un estado de transición en el que se produce una migración del boro al oxígeno y del oxígeno al carbono *ipso*.<sup>111</sup> Esta transformación puede llevarse a cabo empleando oxidantes de distinta naturaleza que mejoran el resultado del proceso como por ejemplo *N*-óxido de trimetilamina anhidro,<sup>112</sup> oxono,<sup>113</sup> y perborato de sodio,<sup>114</sup> hidratos de hidrazinas en cantidades subestequiométricas,<sup>115</sup> que producen oxidaciones más limpias que el peróxido de hidrógeno.

La preparación de alcoholes quirales alifáticos es posible gracias a esta transformación y al empleo de boronatos quirales. De esta manera se obtienen los correspondientes alcoholes con retención de la configuración (**Esquema 18**).<sup>116</sup>



Esquema 18

### 1.3.2. Procesos de formación de enlaces C-C

La formación de enlaces C-C es uno de los procesos más importantes en síntesis orgánica. Hoy en día, existe una constante demanda por el desarrollo de nuevos procedimientos que permitan la construcción selectiva de enlaces C-C ya que este tipo

<sup>111</sup> Kuivila, H. G.; Armour, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5659-5662.

<sup>112</sup> Kabalka, G. W.; Hedgecock, H. C., Jr. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1776-1779.

<sup>113</sup> Webb, K. S.; Levy, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5117-5118.

<sup>114</sup> Matteson, D. S.; Moody, R. J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1091-1095.

<sup>115</sup> Han, W.; Zhong, Y. Z.; Yuan, L. X.; Huang, Z.; Gu, W. C.; Shao, Y. *RSC Adv.* **2014**, 4, 33164-33167.

<sup>116</sup> Tripathy, P. B.; Matteson, D. S. *Synthesis* **1990**, 200-206.

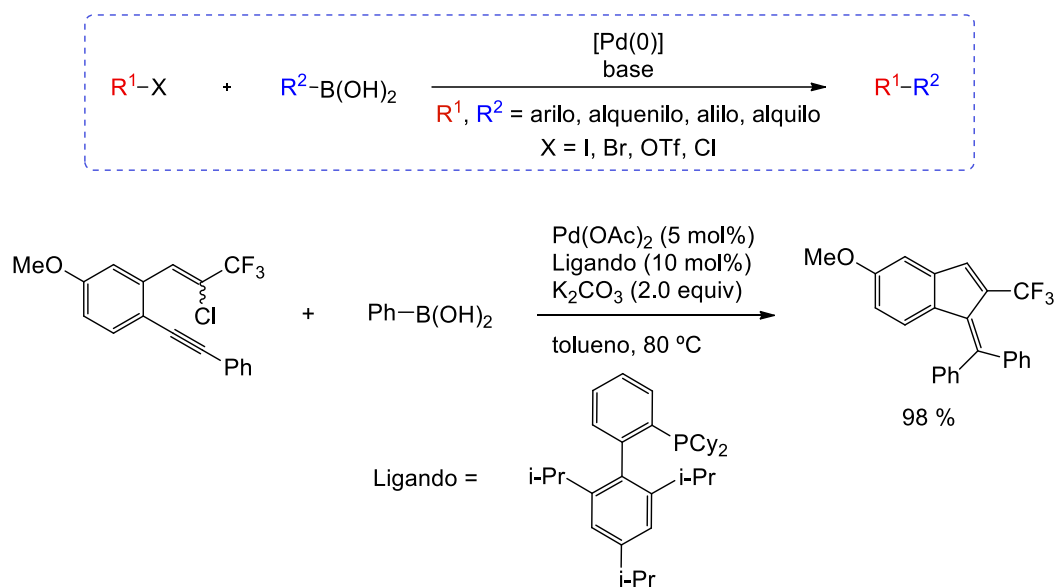


de reacciones son una herramienta fundamental para la síntesis de una gran variedad de moléculas complejas de especial relevancia en campos de la medicina, en el sector industrial químico y la nanotecnología, entre otras áreas.<sup>117</sup>

### 1.3.2.1. Acoplamiento cruzado de compuestos borilados con electrófilos carbonados catalizado por Pd (Acoplamiento de Suzuki)

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición representan en la actualidad un método muy útil para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo.

Las reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura son una poderosa herramienta debido a su simplicidad operacional, su naturaleza benigna con el medio ambiente y la estabilidad térmica de los agentes transmetalantes. Consiste en la reacción de acoplamiento cruzado, catalizada por Pd y en presencia de una base, de compuestos de organoboro y electrófilos orgánicos (haluros orgánicos o triflatos), lo que conduce a la formación de nuevos enlaces C-C (**Esquema 19**).<sup>118</sup>



**Esquema 19**

<sup>117</sup> *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de. Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.

<sup>118</sup> (a) Jana, R.; Pathak, T.P.; Sigman, M. S.; *Chem. Rev.* **2011**, 1417-1492. (b) Wang, W-L.; Sun, L-L.; Deng, C-L.; Tang, R-Y.; Zhang, X-G. *Synthesis* **2013**, 45, 118-126.

Esta reacción es un proceso muy versátil que presenta numerosas ventajas como por ejemplo la disponibilidad de los reactivos, las condiciones de reacción suaves, la estabilidad de la reacción en medio acuoso y los altos rendimientos de los productos obtenidos. También se debe destacar de esta reacción de acoplamiento su compatibilidad con una amplia gama de grupos funcionales y que transcurre generalmente, de manera regio- y estereoselectiva. El subproducto inorgánico de boro que se forma durante la reacción no es tóxico y se puede eliminar fácilmente del crudo de reacción. De esta manera, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura no solo resulta adecuado para la química desarrollada a pequeña escala en los laboratorios, sino que también resulta muy útil para procesos industriales. Sin duda, esta reacción es la responsable de que los ácidos borónicos y sus ésteres sean algunos de los intermedios más utilizados en síntesis orgánica.

En la actualidad, la reacción de Suzuki-Miyaura se lleva a cabo con ácidos borónicos, ésteres borónicos y sales de trifluoroborato de arilo, alquinilo, aquenilo y alquilo y una gran variedad de electrófilos dependiendo de las condiciones utilizadas, habiéndose establecido un orden de reactividad relativa para los electrófilos  $I \gg Br > OTf \gg Cl$ .<sup>119,120</sup> Los derivados borónicos más utilizados para este tipo de acoplamiento<sup>121</sup> son los de arilo y alquenilo, debido a que los intermedios biarílicos y alquenílicos que originan respectivamente, pueden utilizarse como fragmentos para la síntesis de muchos tipos de moléculas biológicamente activas como por ejemplo antibióticos como la Vancomicina® o alcaloides anti-VIH como la Michellamina A17 y B18. También es aplicable para la preparación de materiales conjugados con aplicaciones electrónicas como por ejemplo la fabricación de cristales líquidos para diodos de luz o pantallas luminosas.

---

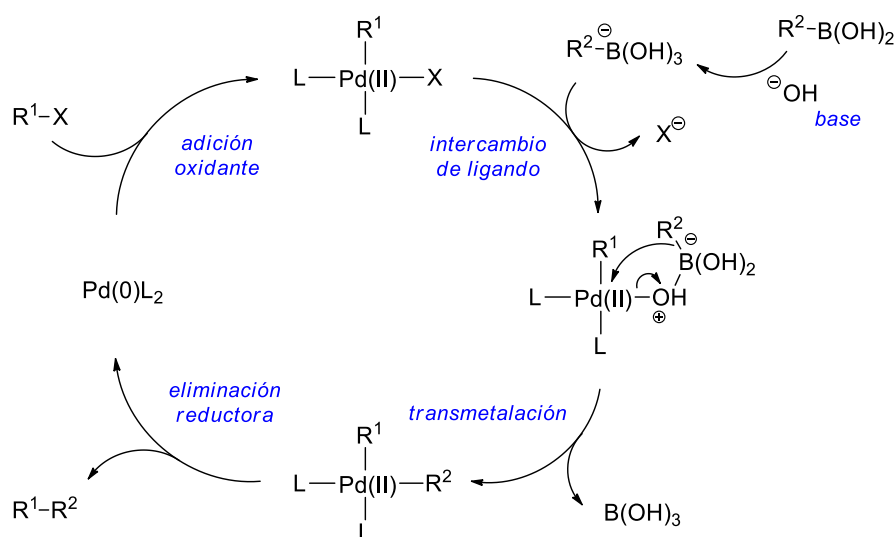
<sup>119</sup> (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. (b) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469. (c) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737. (d) Valente, C.; Organ, M. G. *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*; Hall, D. G., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2011, Vol. 1, pp 213-263.

<sup>120</sup> Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.

<sup>121</sup> Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412-443.

Los derivados de alquínilo se emplean menos en reacciones de Suzuki porque son ácidos de Lewis más fuertes y se hidrolizan fácilmente.

El mecanismo de reacción aceptado para la reacción que utiliza bases acuosas, comienza con una adición oxidante del haluro o pseudohaluro de arilo, alquénilo o alquilo al Pd(0), formando un haluro de Pd(II) intermedio, seguido por una transmetalación con el organoboro y una eliminación reductora final que origina el producto de acoplamiento cruzado y regenera el catalizador (**Esquema 20**). En la mayoría de los casos, la etapa limitante de la reacción es la adición oxidante y con haluros de arilo y 1-alquénilo, los grupos electrón-atrayentes aceleran esta etapa. Parece, además, que la etapa de la transmetalación está facilitada por la formación de un anión boronato tetracoordinado mediada por la base, aunque estudios recientes cuestionan este mecanismo en el caso de ácidos arilborónicos.<sup>122</sup>



Esquema 20

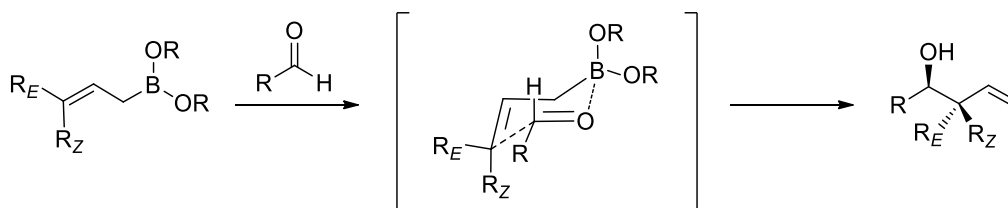
### 1.3.2.2. Reacciones de alilación de compuestos carbonílicos

La reacción de adición de compuestos borilados a un compuesto carbonílico constituye un importante proceso en química orgánica sintética porque se forma un

<sup>122</sup> (a) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492-2503. (b) Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082-10093.

nuevo enlace C-C y se transforma la especie borilada en otro grupo funcional en una única operación sintética.

La adición nucleófila de alilboronatos a compuestos carbonílicos<sup>1,123</sup> se descubrió en 1974.<sup>124</sup> Cuando esta reacción se lleva a cabo utilizando aldehídos, el proceso es altamente estereoselectivo y conduce a la formación de alcoholes homoalílicos secundarios. (**Esquema 21**).



**Esquema 21**

Los alilboronatos pueden reaccionar espontáneamente con aldehídos sin necesidad de catalizador. La reacción transcurre a través un estado de transición de seis miembros, TS Zimmerman–Traxler,<sup>125</sup> que se dispone de manera similar a una conformación de silla, en el que se establece una coordinación entre el átomo de boro y el oxígeno. La fuerza de la interacción de la especie borilada con el compuesto carbonílico así como la nucleofilia de la posición y del alilboronato son aspectos importantes para la reactividad de este proceso. La reacción de alilación es una transformación que transcurre con una elevada estereoselectividad y de acuerdo con los estudios teóricos llevados a cabo parece ser una consecuencia directa del estado de transición cíclico compacto, dado que estos modelos predicen con exactitud el resultado estereoquímico de la mayoría de alilboraciones.<sup>126,127</sup>

<sup>1</sup> Hall, D. G. *Structure, Properties, and Preparation of Boronic Acid Derivatives*, in *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, 2nd Ed.; Hall, D. G.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011, Vols. 1,2.

<sup>123</sup> (a) Denmark, S. E.; Almstead, N. G. *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2000; Capítulo 10, p 299-401. (b) ChemLer, S. R.; Roush, W. R. *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000; pp 403-490. (c) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293. (d) Cui, Y.; Li, W.; Sato, T.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1193-1205. (e) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595-5598.

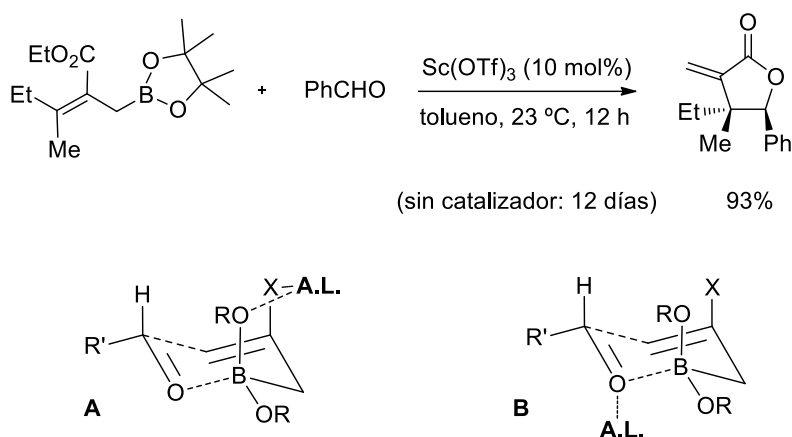
<sup>124</sup> Blais, J.; L'Honoré, A.; Soulié, J.; Cadiot, P. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *78*, 323-337.

<sup>125</sup> Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 555-566.

<sup>126</sup> Brown, H. C.; Racherla, U. S.; Pellechia, P. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1868-1874.

<sup>127</sup> Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8331-8336.

Recientemente, se ha llevado a cabo la activación de alilboronatos usando ácidos de Lewis<sup>128</sup> y en esta nueva versión catalítica se observa la misma estereoespecificidad que se observaba en la versión térmica. La ventaja de emplear un activador externo, como un ácido de Lewis en este tipo de reacciones, fue justificada por los estudios llevados a cabo en el grupo de Hall demostrando que el uso de ácidos de Lewis aumenta la velocidad de la reacción.<sup>129</sup> Asimismo, basándose en estudios mecanísticos y cinéticos, propusieron un estado de transición bimolecular, con una conformación de silla, similar al de las adiciones térmicas (**Esquema 22**).<sup>130</sup>



Esquema 22

El efecto catalítico parece que proviene de un aumento en la electrofilia del átomo de boro, tras la unión del ion metálico a uno de los oxígenos del boronato (**Esquema 22, A**) en vez de la coordinación al oxígeno carbonílico (**Esquema 22, B**). De esta manera, la coordinación del ácido de Lewis a los oxígenos del boronato podría afectar a la superposición del par de electrones del oxígeno con el orbital *p* vacío del átomo de boro. Debido a esto, el boro se hace más deficiente en electrones lo que favorece el

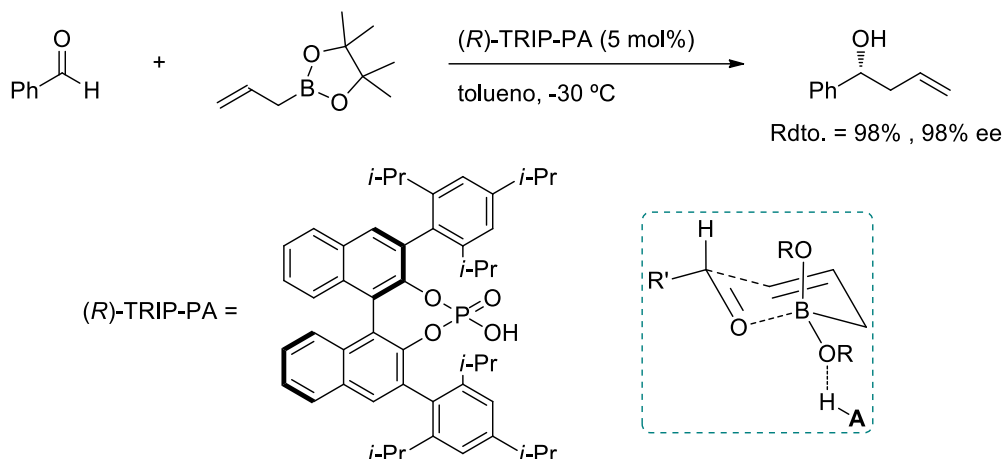
<sup>128</sup> Hall, D. G. *Synlett* **2007**, 1644-1655.

<sup>129</sup> (a) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4732-4739. (b) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4412-4428.

<sup>130</sup> Rauniyar, V.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4518-4519.

fortalecimiento de la interacción boro-carbonilo, disminuyendo así la energía de activación de la reacción.<sup>131,132</sup>

Los ácidos de Brønsted también están siendo utilizados como activadores de las reacciones de alilación asimétrica de aldehídos con alilboronatos (**Esquema 23**).<sup>133</sup>



Esquema 23

En el estado de transición propuesto se produce una coordinación del hidrógeno del ácido de Brønsted a uno de los átomos de oxígeno del boronato.

Además de aldehídos,<sup>134</sup> las reacciones de adición de alquilboronatos también se pueden llevar a cabo empleando otro tipo de electrófilos como por ejemplo cetonas<sup>135</sup> y derivados de iminas,<sup>136</sup> dando lugar a alcoholes terciarios o a aminas, respectivamente (**Esquema 24**).

<sup>131</sup> El grupo de Miyaura publicó el primer estudio del efecto en la aceleración de los ácidos de Lewis en la alilboración de compuestos carbonílicos, obteniéndose los alcoholes homoalílicos con altos rendimientos, de manera regio- y distereoselectiva. Su versión asimétrica transcurre con una enantioselectividad moderada y en ausencia del ácido de Lewis la reacción no tiene lugar: Ishiyama, T.; Ahiko, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414-12415.

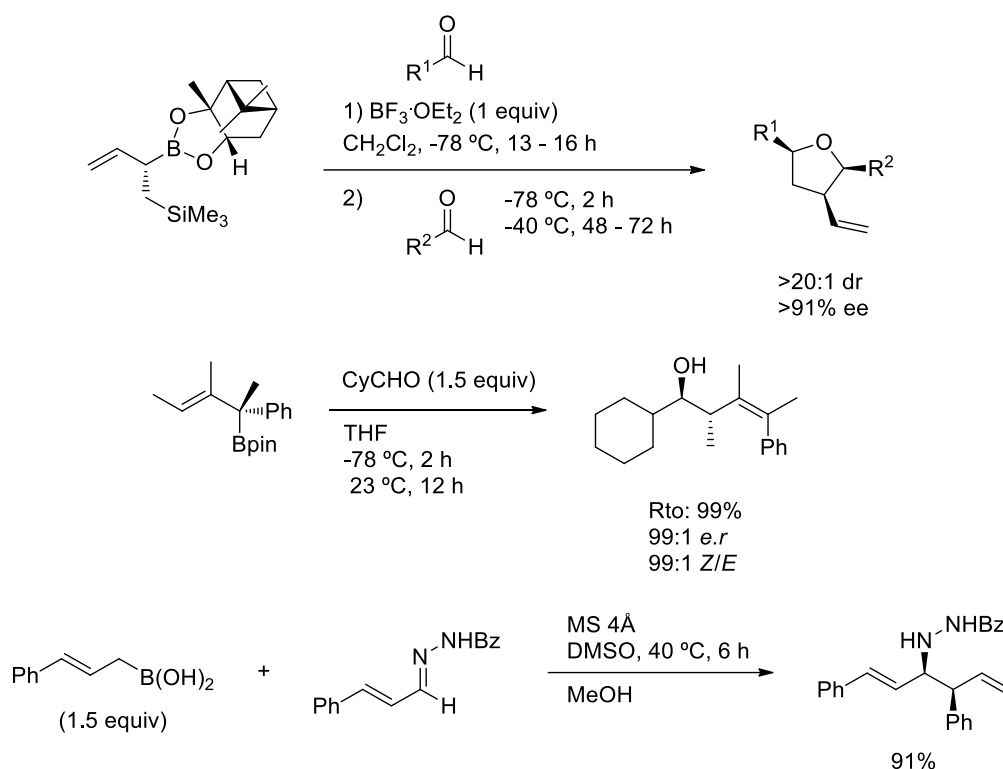
<sup>132</sup> Sakata, K.; Fujimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12519-12526.

<sup>133</sup> (a) Jain, P.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884-11886. (b) Yus, M.; González-Gómez, J.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774-7854. (c) Antilla, J. C.; Jain, P. *U.S.* **2013**, US 8513452 B1, August 20, 2013.

<sup>134</sup> (a) Sivasubramaniam, U.; Hall, D. G. *Heterocycles* **2010**, *80*, 1449-1456. (b) Hesse, M. J.; Essafi, S.; Watson, C. G.; Harvey, J. N.; Hirst, D.; Willis, C. L.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6145-6149.

<sup>135</sup> (a) Barnett, D. S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8679-8682. (b) Raducan, M.; Alam, R.; Szabó, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13050-13053.

<sup>136</sup> (a) Chakrabarti, A.; Konishi, H.; Yamaguchi, M.; Schneider, U.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1838-1841. (b) Das, A.; Alam, R.; Eriksson, L.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3808-3811. (c) Alam, R.; Das, A.; Huang, G.; Eriksson, L.; Himo, F.; Szabó, K. J. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2732-2738.



Esquema 24

El estudio de las reacciones de adición estereoselectiva de alilboronatos a compuestos carbonílicos ha permitido que hoy en día se puedan llevar a cabo estos procesos en presencia de cantidades catalíticas de metales y de ligandos quirales.<sup>137</sup>

## 2. Reacciones de ciclación borilativa de compuestos poliinsaturados catalizadas por Pd.

### 2.1 Reacciones de ciclación de compuestos poliinsaturados

Las reacciones de ciclación de compuestos sencillos e insaturados es uno de los procesos más importantes y efectivos para la formación de nuevos enlaces C-C y C-heteroátomo en síntesis orgánica. Estas metodologías han permitido la preparación de

<sup>137</sup>(a) Shi, S.-L.; Xu, L.-W.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6638-6639. Zhang, P.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12550-12551. (b) *Boron Science, New Technologies and Applications*; Hosmane, N. S Ed. CRC Press, 2011. (c) Fustero, S.; Rodríguez, E.; Lazaro, R.; Herrera, L.; Catalan, S.; Barrio, P. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1058-1064. (d) Wang, H.; Jain, P.; Antilla, J. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1208-1215.

sistemas cíclicos de forma altamente selectiva y con una elevada economía atómica,<sup>138</sup> siendo estos procesos aplicables en algunos casos en la industria, gracias a las suaves condiciones de reacción empleadas y su posibilidad de escalado.

El uso de metales de transición como catalizadores supuso una notable mejora con respecto a las reacciones de ciclación no catalizadas ya existentes y ha permitido el descubrimiento de nuevas vías de reactividad.<sup>139</sup>

Las reacciones de ciclación de 1,n-eninos catalizadas por metales de transición constituyen algunas de las más importantes estrategias para la síntesis de estructuras carbo- o heterocíclicas altamente funcionalizadas.<sup>140</sup>

Dentro de la familia de los 1,n-eninos, los más utilizados en química organometálica para este fin son los 1,6-eninos por su variada reactividad con diferentes catalizadores metálicos.<sup>141</sup>

Se pueden distinguir varios tipos de reacciones de ciclación de este tipo de compuestos, catalizadas por metales de transición, en función de la forma de coordinación del metal al enino. La coordinación simultánea de alqueno y alquino al metal conduce al complejo **A**, mientras la coordinación única del triple enlace da lugar

---

<sup>138</sup> (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477. (b) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695-705.

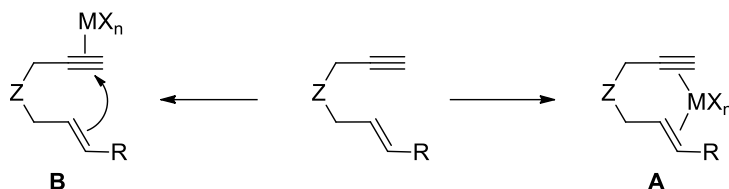
<sup>139</sup> (a) Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081-1119. (b) Negishi, E. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon Press, Oxford, 1991; Vol 5, pp 1163-1184. (c) Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *Synlett* **1992**, 539-546. (d) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49-92. (e) Ojima, I.; Tzamaroudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635-662. (f) Frühauf, H.-W. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523-596. (g) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198. (h) Sohel, S. M. A.; Liu, R.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2269-2281. (i) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596-1636. (j) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250. (j) Marinetti, A.; Jullien, H.; Voituriez, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884-4908.

<sup>140</sup> (a) Negishi, E.; Copéret, C.; Ma, S.; Liou, S.-Y.; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365-393. (b) Trost, B. M.; Toste, D. F.; Pinkerton, A. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067-2096. (c) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834. (d) Echavarren, A. M.; Nevado, C. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 431-436. (e) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271-2296. (f) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268-4315. (g) Herrero-Gomez, E.; Echavarren, A. M. *Handbook of Cyclization Reactions*; Ma, S., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2010, Vol. 2, pp 625-686. (h) Majumdar, K. C. *RSC Advances* **2011**, *1*, 1152-1170. (h) Trost, B. M.; Gutierrez, A. C.; Ferreira, E. M. J. *Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9206-9218. (i) Zhang, D.-H.; Zhang, Z.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10271-10279.

<sup>141</sup> (a) Negishi, E.; Copéret, C.; Ma, S.; Liou, S.-Y.; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365-393. (b) Trost, B. M.; Toste, D. F.; Pinkerton, A. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067-2096. (c) Lloyd-Jones, G. C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215-236. (d) Echavarren, A. M.; Nevado, C. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 431-436. (e) Fairlamb, I. J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1048-1052.

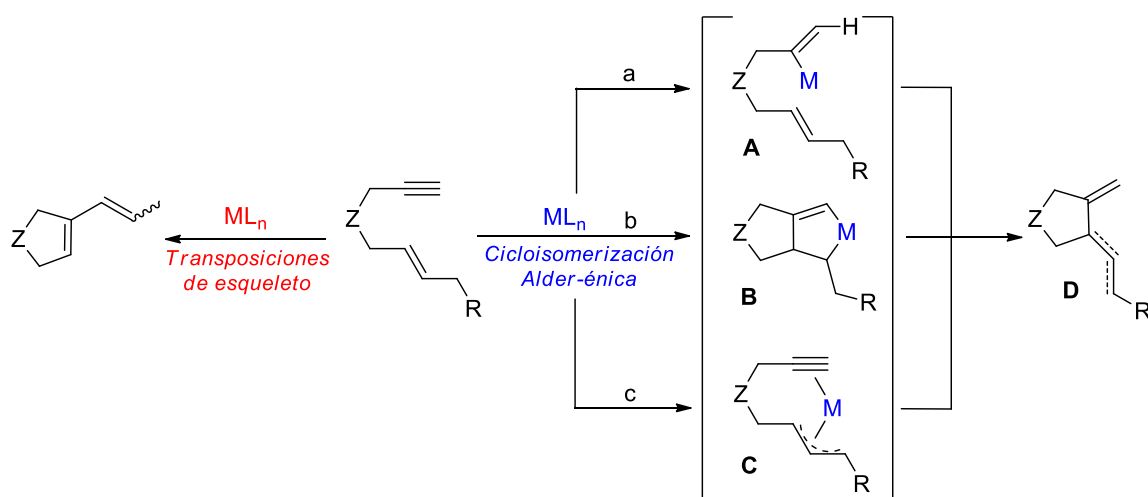


al complejo **B**, que puede reaccionar por ataque nucleófilo del alqueno (**Esquema 25**). Ambos complejos dan lugar a las transformaciones conocidas como cicloisomerizaciones.



Esquema 25

En función de los productos de cicloisomerización obtenidos, se pueden clasificar estas reacciones en dos categorías: (a) reacciones de tipo Alder-énica,<sup>142</sup> y (b) reacciones de transposición de esqueleto (**Esquema 26**).<sup>143</sup>



Esquema 26

### 2.1.1. Cicloisomerizaciones de eninos tipo Alder-eno

Las reacciones Alder-eno se definen como un proceso pericíclico de seis electrones entre un alqueno con un hidrógeno alílico y un enlace múltiple deficiente de electrones,

<sup>142</sup> (a) Trost, B. M.; Lautens, M.; Hung, M. H.; Carmichael, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7641-7643. (b) Trost, B. M.; Lautens, M.; Chan, C.; Jebaratnam, D. J.; Mueller, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 636-644.

<sup>143</sup> (a) Schmidt, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4996-4999. (b) Diver, S. T.; Giessert, A. *J. Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382.

que origina la formación de dos enlaces  $\sigma$  y la migración de un enlace  $\pi$ .<sup>144</sup> La cicloisomerización de eninos de tipo Alder-eno se ha llevado a cabo con distintos complejos de Pd,<sup>145,146</sup> Ru,<sup>147</sup> Rh,<sup>148</sup> Pt,<sup>140e,149</sup> Ti,<sup>150</sup> Co,<sup>151</sup> Ir,<sup>152</sup> Ni/Cr,<sup>153</sup> Fe<sup>154,155</sup> y Ag<sup>156</sup> y pueden transcurrir a través de tres tipos de mecanismos:

<sup>140</sup> (e) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271-2296.

<sup>144</sup> (a) Oppolzer, W. C.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1978**, *17*, 476-486. (b) Oppolzer, W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 876-890. (c) Taber, D. F. *Intramolecular Diels-Alder and Alder-ene Reactions*; Springer-Verlag: Berlin, 1984, pp 40-54. (d) Snider, B. B. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 5, pp 1-28. (e) Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021-1050.

<sup>145</sup> Reacciones Alder-eno con Pd: (a) Trost, B. M.; Lautens, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781-1783. (b) Trost, B. M.; Lautens, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4887-4890. (c) Trost, B. M.; Chen, S.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6053-6054. (d) Trost, B. M.; Lautens, M.; Chan, C.; Jebaratnam, D. S.; Mueller, T. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 636-644. (e) Trost, B. M.; Gelling, O. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8233-8236. (f) Wartenberg, F. -H.; Hellendahl, B.; Blechert, S. *Synlett* **1993**, 539-540.

<sup>146</sup> (a) Trost, B. M.; Chung, J. Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4586-4588. (b) Trost, B. M.; Lee, D. C.; Rise, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 651-654. (c) Trost, B. M.; Shi, Y. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 701-703. (d) Trost, B. M.; Tanoury, G. J.; Lautens, M.; Chan, C.; MacPherson, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255-4267. (e) Trost, B. M.; Li, Y. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6625-6633.

<sup>147</sup> (a) Nishida, M.; Adachi, N.; Onozuka, K.; Matsumura, H.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9158-9159. (b) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 714-715. (c) Trost, B. M.; Brown, R. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5877-5878. (d) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5025-5036. (e) Trost, B. M.; Surivet, J.-P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15592-15602. (f) Trost, B. M.; Dong, L.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10259-10268.

<sup>148</sup> (a) Grigg, R.; Stevenson, P.; Worakun, T. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4967-4972. (b) Cao, P.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6490-6491. (c) Cao, P.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4104-4106. (d) Mikami, K.; Kataoka, S.; Aikawa, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5777-5780. (e) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Li, A.; Tria, G. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3942-3945. (f) Liu, F.; Liu, Q.; He, M.; Zhang, X.; Lei, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3531-3534. (g) Nicolaou, K. C.; Ang Li, A.; Ellery, S. P.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6293-6295. Cicloisomerización con desplazamiento de halógeno: (h) Tong, X.; Zhang, Z.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6370-6371. (i) Tong, X.; Li, D.; Zhang, Z.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7601-7607. (j) Okamoto, R.; Okazaki, E.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4894-4897.

<sup>149</sup> (a) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511-10520. (b) Munoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 1293-1300.

<sup>150</sup> Sturla, S. J.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1976-1977.

<sup>151</sup> (a) Llerena, D.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7353-7356. (b) Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2409-2411 y sus referencias.

<sup>152</sup> Chatani, N.; Inoue, H.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4433-4436.

<sup>153</sup> (a) Trost, B. M.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5268-5270. Ni: (b) Tekavec, T. N.; Louie, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6870-6875. (c) Yang, C.-M.; Mannathan, S.; Cheng, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12212-12216. Cr: (d) T. Nishikawa, H. Shinobuko, K. Oshima, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2795-2797. (e) Ikeda, S.; Daimon, N.; Sanuki, R.; Odashima, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1797-1806.

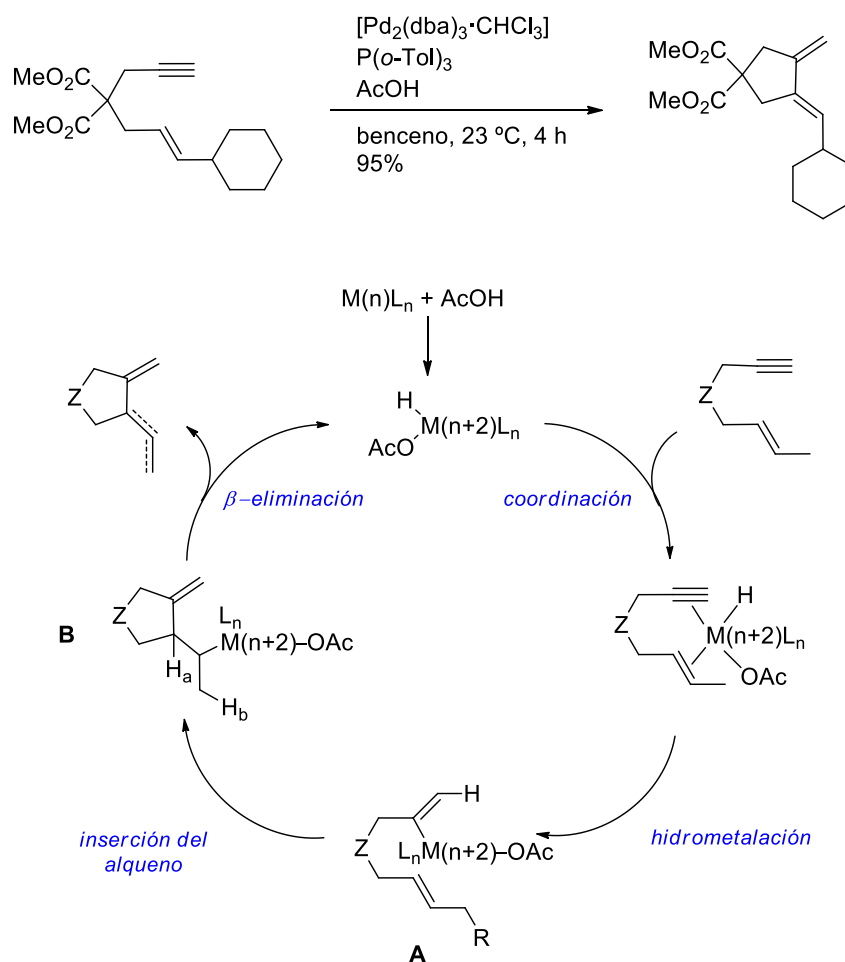
<sup>154</sup> Fürstner, A.; Majima, K.; Martín, R.; Krause, H.; Kattnig, E.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1992-2004.

<sup>155</sup> Fürstner, A.; Martín, R.; Majima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12236-12237.

<sup>156</sup> (a) Harrison, T. J.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5023-5026. (b) Koo, J.; Park, H.-S.; Shin, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 834-839.

(a) Hidrometalación del alquino con especies M–H para dar complejos intermedios tipo vinilmetal **A** (Esquema 26, pág. 52).<sup>157</sup>

Estas reacciones transcurren a través de la formación *in situ* de un hidruro metálico, que es el catalizador real, y que se forma mediante la adición oxidante del ácido carboxílico al metal. A continuación, se produce una hidrometalación del alquino generándose el complejo de alquenilmetal **A**, tras lo cual la inserción 1,2 del alqueno en el enlace M–C (carbometalación intramolecular) origina el complejo de alquilmetal **B**. Por último, la  $\beta$ -eliminación de H<sub>a</sub> o de H<sub>b</sub> suministra los 1,3- o 1,4-dienos, respectivamente, y regenera la especie de hidruro metálico (Esquema 27).



Esquema 27

<sup>157</sup> Trost, B. M.; Romero, D. L.; Rise, F. J. *Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4268-4278.

Una de las posibles aplicaciones de estas reacciones puede consistir en inhibir la etapa de  $\beta$ -eliminación del hidruro atrapando el intermedio de  $\sigma$ -alquilmetal **B**. De esta manera, además de la ciclación, se puede llevar a cabo la funcionalización del compuesto en un solo paso, como por ejemplo ocurre en las ciclaciones reductoras, los acoplamientos de Stille, las cicloisomerizaciones tándem, etc.

Los principales sistemas catalíticos utilizados para este proceso son de Pd(0),<sup>142,158</sup> Ru(II),<sup>147</sup> Ir(I),<sup>152</sup> Rh(I)<sup>148</sup> y sistemas de Ni/Cr<sup>153a-d</sup> y Ni/Zn.<sup>153e</sup> En estos casos las reacciones transcurren por una hidrometalación inicial, originando 1,3-dienos como productos principales.

**(b)** Ciclometalación oxidante tras coordinación simultánea de ambas insaturaciones, formando así un complejo de metalaciclopenteno **B** (**Esquema 26**, pág. 52).

La propuesta mecanística para este tipo de procesos comienza con una coordinación simultánea del metal tanto al alquino como al alqueno, formando el

---

<sup>142</sup> (a) Trost, B. M.; Lautens, M.; Hung, M. H.; Carmichael, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7641-7643.

<sup>147</sup> (a) Nishida, M.; Adachi, N.; Onozuka, K.; Matsumura, H.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9158-9159. (b) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 714-715. (c) Trost, B. M.; Brown, R. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5877-5878. (d) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5025-5036. (e) Trost, B. M.; Surivet, J.-P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15592-15602. (f) Trost, B. M.; Dong, L.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10259-10268.

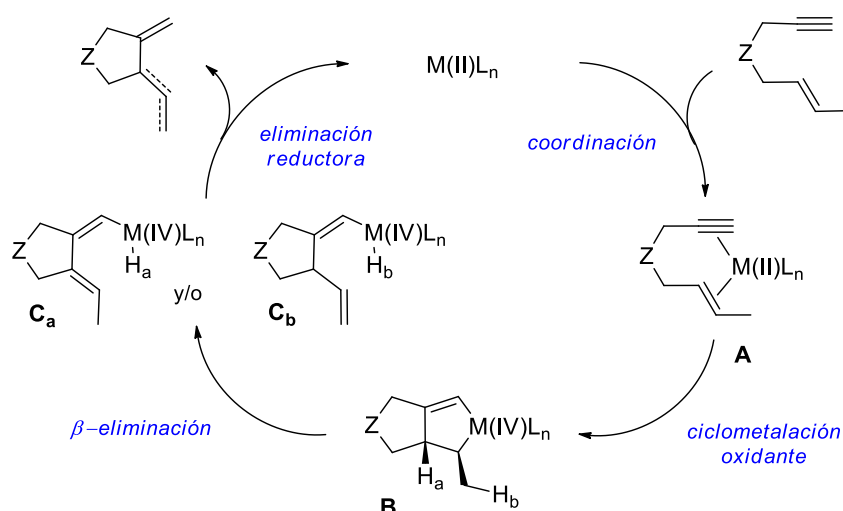
<sup>148</sup> (a) Grigg, R.; Stevenson, P.; Worakun, T. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4967-4972. (b) Cao, P.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6490-6491. (c) Cao, P.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4104-4106. (d) Mikami, K.; Kataoka, S.; Aikawa, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5777-5780. (e) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Li, A.; Tria, G. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3942-3945. (f) Liu, F.; Liu, Q.; He, M.; Zhang, X.; Lei, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3531-3534. (g) Nicolaou, K. C.; Ang Li, A.; Ellery, S. P.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6293-6295. Cicloisomerización con desplazamiento de halógeno: (h) Tong, X.; Zhang, Z.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6370-6371. (i) Tong, X.; Li, D.; Zhang, Z.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7601-7607. (j) Okamoto, R.; Okazaki, E.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4894-4897.

<sup>152</sup> Chatani, N.; Inoue, H.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4433-4436.

<sup>153</sup> (a) Trost, B. M.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5268-5270. Ni: (b) Tekavec, T. N.; Louie, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6870-6875. (c) Yang, C.-M.; Mannathan, S.; Cheng, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12212-12216. Cr: (d) T. Nishikawa, H. Shinobuko, K. Oshima, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2795-2797. (e) Ikeda, S.; Daimon, N.; Sanuki, R.; Odashima, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1797-1806.

<sup>158</sup> (a) Trost, B. M.; Lee, D. C.; Rise, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 651-654. (b) Trost, B. M.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 701-703. (c) Trost, B. M.; Romero, D. L.; Rise, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4268-4278.

complejo metálico **A** (Esquema 28).<sup>146a,d,e,159</sup> A continuación, se produce una ciclometalación oxidante que origina el metalaciclo **B**. La  $\beta$ -eliminación de  $H_a$  o de  $H_b$  forma un hidruro de alquenilmetal, **C<sub>a</sub>** o **C<sub>b</sub>**, que conduce al producto final mediante una eliminación reductora. Para que se produzca una  $\beta$ -eliminación de hidrógeno, se requiere una vacante de coordinación en el metal y una disposición *cis* del enlace C-M y los enlaces C-H involucrados, los cuales tienen que estar alineados para optimizar la superposición de orbitales. Debido a restricciones conformacionales en el metalaciclo **B**, normalmente la  $\beta$ -eliminación de hidrógeno de  $H_b$  suele ser más favorable, aunque la  $\beta$ -eliminación de  $H_a$  puede predominar en determinadas circunstancias (Esquema 29).<sup>149a</sup>

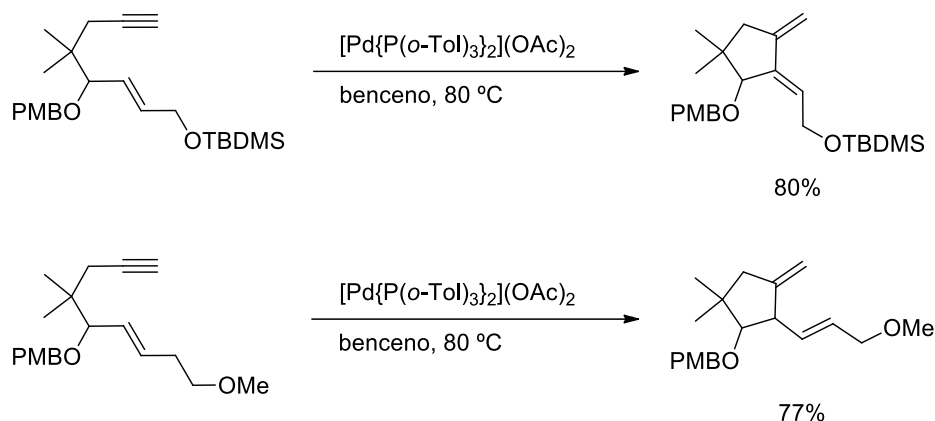


Esquema 28

<sup>146</sup> (a) Trost, B. M.; Chung, J. Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4586-4588. (d) Trost, B. M.; Tanoury, G. J.; Lautens, M.; Chan, C.; MacPherson, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255-4267. (e) Trost, B. M.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6625-6633.

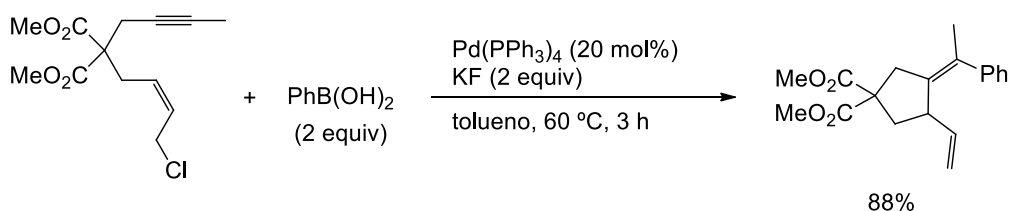
<sup>149</sup> (a) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511-10520.

<sup>159</sup> Pd: (a) Trost, B. M.; Jebaratnam, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1611-1613. (b) Trost, B. M.; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4753-4755. (c) Trost, B. M.; Phan, L. T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4735-4738.



Esquema 29

(c) Formación de un complejo de  $\pi$ -alilo **C** (Esquema 26, pág. 52) como resultado de la interacción del catalizador metálico con el doble enlace C-C que puede reaccionar posteriormente con el triple enlace.<sup>160</sup> También pueden originarse procesos en los que el triple enlace se funcionalice y posteriormente reaccione con el doble enlace dando lugar a la formación de un complejo de  $\pi$ -alilo (Esquema 30).<sup>161</sup>



Esquema 30

### 2.1.2. Reacciones de transposición

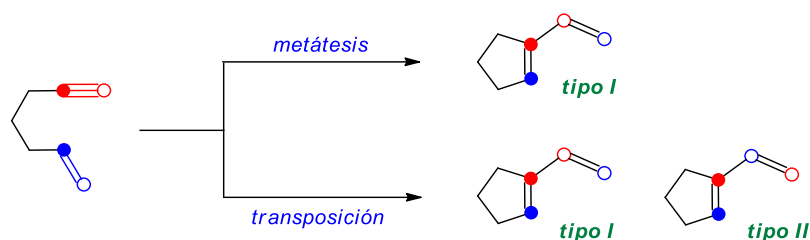
Las transposiciones de esqueleto de eninos consisten en la cicloisomerización del 1,n-enino fruto de una reorganización del esqueleto de la molécula. Pueden clasificarse en dos tipos de reacciones:

- (a) Reacciones de metátesis, catalizadas por complejos carbénicos.
- (b) Reacciones catalizadas por complejos no carbénicos de metales de transición.

<sup>160</sup> (a) Martín-Matute, B.; Buñuel, E.; Méndez, M.; Nieto-Oberhuber, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Organomet.Chem.* **2003**, 687, 410-419. (b) Fukushima, M.; Takushima, D.; Satomura, H.; Onodera, G.; Kimura M. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8019 – 8023.

<sup>161</sup> Zhu, G.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3645-3648.

Aunque ambas reacciones originan 1-vinilcicloalquenos, estas dos transformaciones se diferencian en la conectividad final de los átomos de C, en el mecanismo de reacción y en los tipos de catalizadores que se emplean en cada caso (**Esquema 31**).<sup>162</sup>

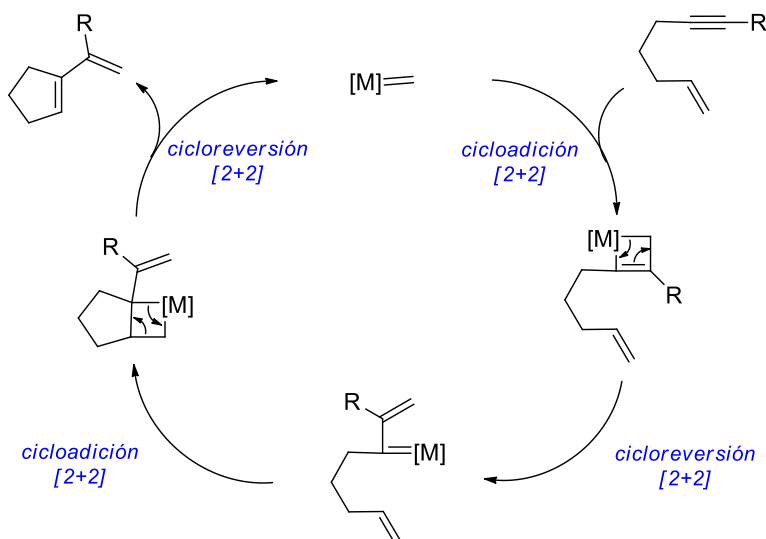
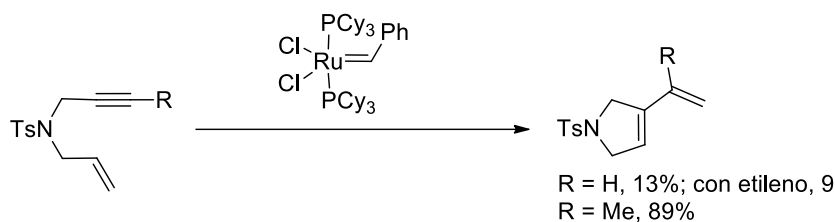


**Esquema 31**

La metátesis de eninos implica la reacción de un alqueno con un alquino para dar lugar a un 1,3-dieno cíclico. Se basa en los mismos principios que la metátesis de olefinas y la reacción está gobernada por la estabilidad entálpica de los dienos conjugados que se generan. En este tipo de transposiciones, los catalizadores que se utilizan son carbenos de distintos metales.<sup>163</sup> Se propone que esta reacción transcurre a través de una secuencia de cicloadiciones [2+2] y ciclorreversiones [2+2] para ciertos metales, como Ru. Los productos que se generan mediante esta reacción son los aquí llamados de **tipo I** (*ruptura sencilla*) (**Esquema 32**).

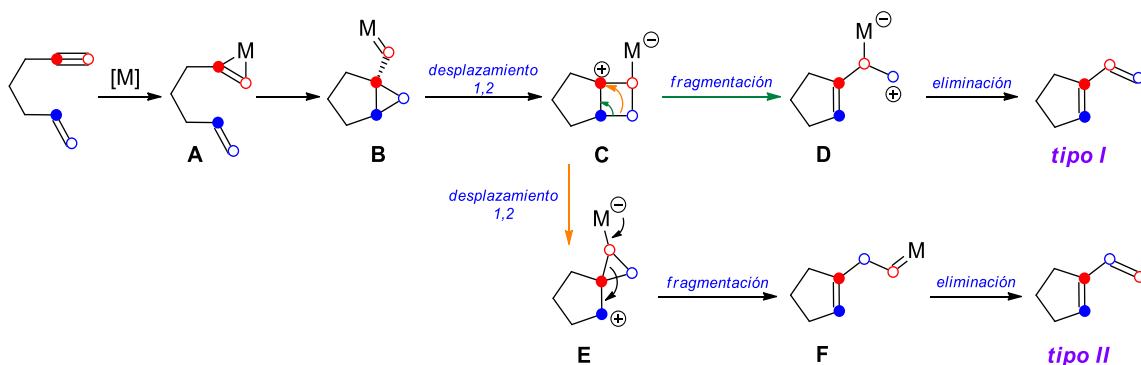
<sup>162</sup> (a) Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382. (b) Lee, S. I.; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2009**, 371-384. (c) Marinetti, A.; Jullien, H.; Voiturez, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884-4908.

<sup>163</sup> (a) *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003. (b) Poulsen, C. S.; Madsen, R. *Synthesis* **2003**, *1*, 1-18. (c) Villar, H.; Frings, M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 55-66. (d) Mori, M. *Materials* **2010**, *3*, 2087-2140. (e) Nuñez-Zarur, F.; Solans-Monfort, X.; Rodríguez-Santiago, L.; Pleixats, R.; Sodupe, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7506-7520. (f) Dragutan, I.; Dragutan, V.; Demonceau, A.; Delaude, L. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 2678-2720.



Esquema 32

Desde un punto de vista sintético y mecanístico, las reacciones de transposición son una de las reacciones de cicloisomerización más interesantes ya que se pueden formar dos tipos de productos, los ya mencionados de **tipo I** (*ruptura sencilla*), resultado de la ruptura del alqueno, y los aquí denominados de **tipo II** (*ruptura doble*), fruto de la ruptura tanto del alqueno como del alquino (**Esquema 33**).



Esquema 33

En ambos casos sin embargo, el proceso se inicia con la coordinación exclusiva del metal al alquino, activándolo electrófilamente. El curso de la reacción se encuentra



altamente influenciado por la estructura del sustrato y por la naturaleza de los catalizadores utilizados. Los catalizadores más frecuentes en estas transformaciones suelen ser haluros metálicos (p.e., Pd(II), Pt(II), Pt(IV), Ru (II), Ir (I), Au (I), Ga(III)).<sup>140f</sup>

Para comprender la lógica mecanística de este tipo de transposiciones, se han llevado a cabo estudios exhaustivos de marcaje isotópico y estudios teóricos computacionales. Los grupos de Fürstner,<sup>164</sup> Echavarren<sup>149a,165</sup> y Marco-Contelles<sup>166</sup> han presentado una visión mecanística global que explica la regioselectividad observada, gracias al aislamiento e identificación de un conjunto de productos laterales minoritarios así como a los cálculos DFT sobre reacciones catalizadas por Pt(II) y Au(I). Según sus conclusiones, el proceso catalítico comenzaría con una interacción electrofílica quimioselectiva entre el complejo metálico y el alquino del enino para formar el complejo de  $\eta^2$  **A** (Esquema 33).<sup>167</sup>

Un ataque nucleófilo por parte del alqueno daría lugar al intermedio ciclopropilcarbeno **B**, que parece ser el intermedio clave en el caso de reacciones en las que intervienen complejos de haluros de metales de transición.<sup>168</sup> El ciclopropilcarbeno **B** se podría transponer mediante un desplazamiento 1,2-alquílico para generar el ciclobutano zwitteriónico **C**. A partir de aquí, este intermedio altamente reactivo podría

<sup>140</sup> (f) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268-4315.

<sup>149</sup> (a) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511-10520.

<sup>164</sup> (a) Fürstner, A.; Szillat, H.; Gabor, B.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305-8314. (b) Fürstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863-11869.

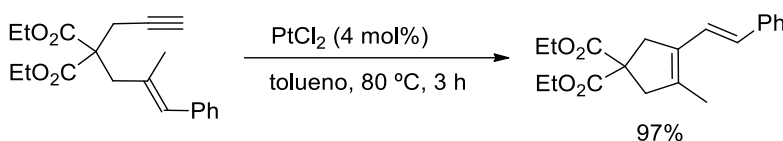
<sup>165</sup> (a) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549-11550. (b) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406. (c) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Cárdenas, D.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146-6148. (d) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693. (e) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916-5923.

<sup>166</sup> (a) Soriano, E.; Ballesteros, P.; Marco-Contelles, J. *Organometallics* **2005**, *24*, 3172-3181. (b) Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9345-9353.

<sup>167</sup> Martín-Matute, B.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4754-4757.

<sup>168</sup> Evidencias de la formación de intermedios de ciclopropilcarbeno: Ciclopropanación de alquenos: (a) López, S.; Herrero-Gómez, E.; Pérez-Galán, P.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6029-6032. (b) Nieto-Oberhuber, C.; Pérez-Galán, P.; Herrero-Gómez, E.; Lauterbach, T.; Rodríguez, C.; López, S.; Bour, C.; Rosellón, A.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269-279. Adición de carbonos nucleófilos: Chao, C-M.; Vitale, M. R.; Toullec, P. Y.; Genêt, J-P.; Michelet, V. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1319-1323. Tratamiento oxidante con difenilsulfóxido: Witham, C. A.; Mauleón, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838-5839.

evolucionar de dos formas, por un lado se podría fragmentar para dar el ciclopenteno **D** seguido de una eliminación del metal para dar el producto de **tipo I**, o bien se podría dar un segundo desplazamiento 1,2-alquílico para formar el espirociclo **E**, el cual tras una fragmentación hasta el intermedio **F**,<sup>169</sup> un desplazamiento 1,2 de hidruro y una eliminación del metal originaría el producto de **tipo II**. Estas dos vías alternativas explicarían los resultados de los experimentos de marcaje isotópico llevados a cabo por el grupo de Murai (**Esquema 34**).<sup>170 171</sup>



Esquema 34

Además de los ejemplos mostrados anteriormente, muchos otros complejos metálicos electrófilos promueven la transposición de eninos. Por ejemplo, los grupos de Oi e Inoue,<sup>172</sup> Fürstner,<sup>164,173</sup> Echavarren,<sup>165a,149a</sup> Ho Oh,<sup>174</sup> Yamamoto<sup>175</sup> y Nakamura<sup>176</sup> han empleado complejos de Pt como catalizadores de este tipo de transformaciones sobre 1,n-eninos. Los grupos de Murai y Chatani han analizado el alcance de esta reacción con varios metales de distinta naturaleza, como por ejemplo Ru, Ir, Ga, In y Rh.<sup>152,177</sup> Además, el grupo de investigación de Echavarren ha realizado un amplio

<sup>149</sup> (a) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511-10520.

<sup>152</sup> Ir: Chatani, N.; Inoue, H.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4433-4436.

<sup>164</sup> (a) Fürstner, A.; Szillat, H.; Gabor, B.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305-8314. (b) Fürstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863-11869.

<sup>165</sup> (a) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549-11550.

<sup>169</sup> (a) Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 130-131. (b) Nouri, D. H.; Tantillo, D. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3686-3695.

<sup>170</sup> Efecto de los metales en la apertura de anillos: Tantillo, D. J.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9855-9859.

<sup>171</sup> Chatani, N.; Furukawa, N.; Sakurai, H.; Murai, S. *Organometallics* **1996**, *15*, 901-903.

<sup>172</sup> Oi, S.; Tsukamoto, I.; Miyano, S.; Inoue, Y. *Organometallics* **2001**, *20*, 3704-3709.

<sup>173</sup> (a) Fürstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785-6786. (b) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654-8655.

<sup>174</sup> Ho-Oh, C.; Youn-Bang, S.; Yun-Rhim, C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 887-888.

<sup>175</sup> Bajracharya, G. B.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 892-897.

<sup>176</sup> Sato, T.; Onuma, T.; Nakamura, I.; Terada, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4992-4995.

<sup>165</sup> (a) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549-11550.

<sup>140</sup> (f) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268-4315.

<sup>165</sup> (a) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549-11550.

estudio con complejos de Au(I) como catalizadores en las reacciones de transposición.<sup>165a,178</sup> La reacción con los catalizadores de Au es más general, y se encuentran ejemplos de 1,6-eninos con alquinos terminales o internos y con alquenos di- o trisustituídos que se transponen para dar vinilciclopentenos con buenos rendimientos.

### 2.1.3. Reacciones tándem de ciclación-funcionalización de eninos.

En los últimos años, las reacciones de tipo tándem intra- o intermoleculares en las que tiene lugar en una única etapa de reacción un proceso de ciclación catalizado por un metal de transición junto con la funcionalización del ciclo formado, se han convertido en una estrategia sintética muy importante debido a su aplicación en la síntesis de moléculas complejas de manera altamente átomo-económica. Cabe destacar la frecuente participación del Pd<sup>179</sup> como catalizador en una gran variedad de reacciones de tipo tándem de ciclación-funcionalización.<sup>140f</sup> Así, por ejemplo, se han estudiado las

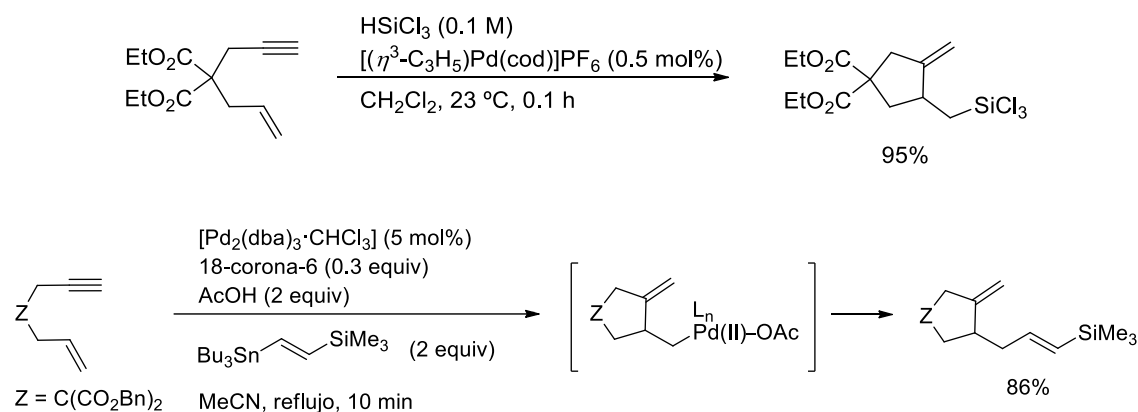
<sup>177</sup> Ru: (a) Chatani, N.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6049-6050. Ga: (b) Chatani, N.; Inoue, H.; Kotsuma, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10294-10295. In: (c) Miyano-hana, Y.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2155-2158. Rh: (d) Ota, K.; Lee, S. I.; Tang, J.-M.; Takachi, M.; Nakai, H.; Morimoto, T.; Sakurai, H.; Kataoka, K.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15203-15211.

<sup>178</sup> (a) Cabello, N.; Rodríguez, C.; Echavarren, A. M. *Synlett* **2007**, 1753-1758. (b) Jiménez-Núñez, E.; Claverie, C. K.; Bour, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7892-7895. (c) Bartolome, C.; Ramiro, Z.; Pérez-Galán, P.; Bour, C.; Raducan, M.; Echavarren, A. M.; Espinet, P. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 11391-11397. (d) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326-3350. (e) Bartolomé, C.; Ramiro, Z.; García-Cuadrado, D.; Pérez-Galán, P.; Raducan, M.; Bour, C.; Echavarren, A. M.; Espinet, P. *Organometallics* **2010**, *29*, 951-956. (f) Pérez-Galán, P.; Herrero-Gomez, E.; Hog, D. T.; Martin, N. J. A.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 141-149. (g) Escribano-Cuesta, A.; Perez-Galan, P.; Herrero-Gomez, E.; Sekine, M.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6105-6111. (h) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902-912.

<sup>179</sup> Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*; John Wiley & Sons: Chichester, West Sussex, U.K., 2004.

ciclaciones reductoras<sup>180</sup> u oxidantes<sup>181</sup> o las adiciones nucleófilas como las hidrox ciclaciones<sup>182</sup> y alcoxiciclaciones.<sup>165a</sup>

Las reacciones de ciclometalación<sup>160a,183</sup> en las cuales tiene lugar la formación de un enlace C–C y un enlace C–M (siendo M = Si, Sn) han facilitado la funcionalización posterior de la molécula resultante a través del fragmento metálico incorporado al ciclo formado (**Esquema 35**).



Esquema 35

Así, a partir de un mismo sustrato y dependiendo de las condiciones experimentales, se pueden obtener una amplia gama de derivados cíclicos y en algunos casos funcionalizados. Algunas de las transformaciones sintéticas más representativas se pueden ver en el (**Esquema 36**). Los eninos pueden reaccionar en presencia de distintos metales para generar una gran variedad de carbociclos y heterociclos, como

<sup>160</sup> (a) Martín-Matute, B.; Buñuel, E.; Méndez, M.; Nieto-Oberhuber, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Organomet.Chem.* **2003**, 687, 410-419.

<sup>165</sup> (a) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11549-11550.

<sup>180</sup> (a) Trost, B. M.; Rise, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3161-3163.

<sup>181</sup> (a) Tong, X.; Beller, M.; Tse, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4906-4907. (b) Weibes, L. L.; Lyons, T. W.; Cychosz, K. A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5836-5837 (c) Welsch, S. J.; Umkehrer, M.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6295-6297. Jiang, M.; Jiang, T.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3538-3541. (d) Nunes dos Santos Comprido, L.; Hashmi, A. S. *Isr. J. Chem.* **2013**, 53, 883-891.

<sup>153</sup> Ni/Zn: (e) Ikeda, S.; Daimon, N.; Sanuki, R.; Odashima, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1797-1806.

<sup>182</sup> (a) Galland, J.-C.; Savignac, M.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8695-8698. (b) Galland, J.-C.; Savignac, M.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5137-5148. (c) Charruault, L.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4757-4760. (d) Nevado, C.; Charruault, L.; Michelet, V.; Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Méndez, M.; Rager, M.-N.; Genêt, J.-P.; Echavarren, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 706-713 (e) Zhu, G.; Tong, X.; Cheng, J.; Sun, Y.; Li, D.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1712-1717.

<sup>183</sup> (a) Yamada, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3027-3030. (b) Beletskaya, I.; Moberg, C. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2320-2354.

por ejemplo: a) dienos cíclicos de 5 miembros **A<sub>1</sub>** y/o **A<sub>2</sub>**,<sup>153e,184</sup> b) derivados de bicilo[4.2.0]octeno **B**,<sup>185</sup> c) derivados de biciclo[4.1.0]hepteno **C**,<sup>186</sup> d) cicloalquenos fusionados de 7 miembros **D**,<sup>147e,154,187</sup> e) vinilcicloalquenos resultantes de una transposición **E**,<sup>188,174</sup> f) derivados de metilenciclopentano alcoxilados **F**,<sup>189</sup> g) derivados de ciclopentano con un doble enlace exocíclico **G**<sup>190</sup> y h) ciclos de 7 miembros **H**<sup>165a,b,d,191</sup>

<sup>184</sup> Reacciones Alder-eno con otros metales, Rh: (b) Nicolaou, K. C.; Li, A.; Ellery, S. P.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6293-6295. Pt: (c) Muñoz, M. P.; Méndez, M.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Synthesis* **2003**, 2898-2902.

<sup>185</sup> (a) Trost, B. M.; Yanai, M.; Hoogsteen, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5294-5295. (b) Odabachiana, Y.; Gagosz, F. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 379-386. (c) Xia, J.-B.; Liu, W.-B.; Wang, T.-M.; You, S.-L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6442-6446.

<sup>147</sup> Ru: (e) Trost, B. M.; Surivet, J.-P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15592-15602.

<sup>154</sup> Fürstner, A.; Majima, K.; Martín, R.; Krause, H.; Kattnig, E.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1992-2004

<sup>165</sup> (a) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549-11550. (b) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406. (d) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693.

<sup>174</sup> Ho-Oh, C.; Youn-Bang, S.; Yun-Rhim, C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 887-888.

<sup>186</sup> (a) Fürstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863-11869. (b) Bruneau, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328-2334. (c) Chao, C.-M.; Beltrami, D.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Chem. Commun.* **2009**, 6988-6990. (d) Nishimura, T.; Kawamoto, T.; Nagaosa, M.; Kumamoto, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1638-1641.

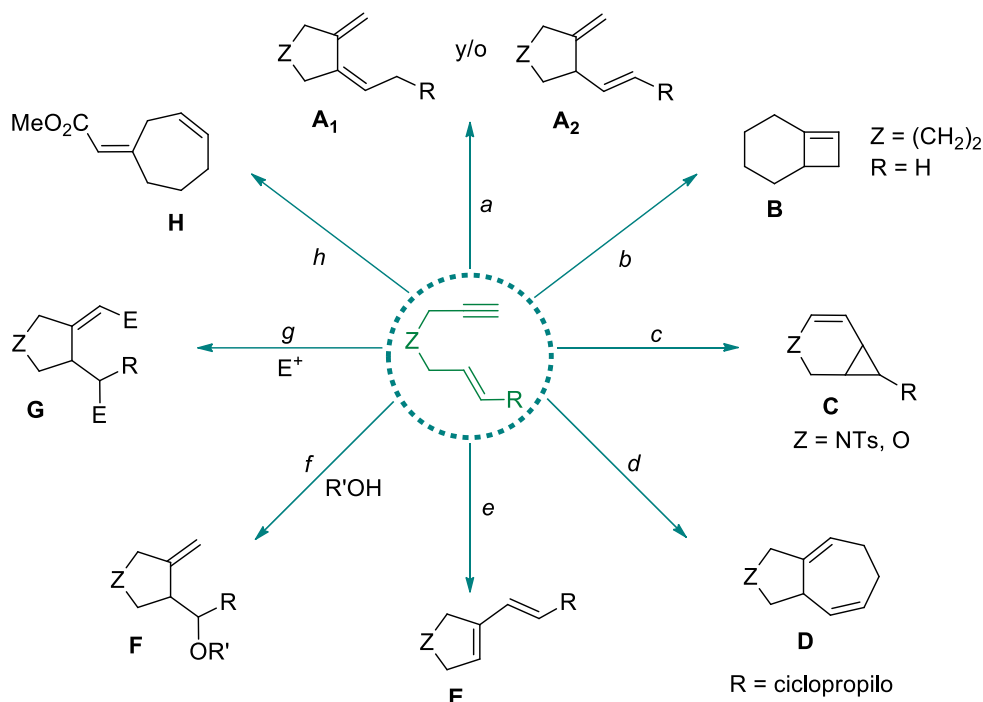
<sup>187</sup> (a) Trost, B. M.; Toste, F. D.; Shen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2379-2380. (b) Saito, A.; Ono, T.; Hanzawa, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6437-6443.

<sup>188</sup> a) Lee, S. I.; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2009**, 371-384. (b) Sato, T.; Onuma, T.; Nakamura, I.; Terada, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4992-4995.

<sup>189</sup> (a) Charruault, L.; Michelet, V.; Taras, R.; Gladiali, S.; Genêt, J.-P. *Chem. Commun.* **2004**, 850-851. (b) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693. (c) Buzas, A. K.; Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1141-1144. (d) Jiménez-Núñez, E.; Claverie, C. K.; Bour, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7892-7895. (h) Wang, W.; Yang, J.; Wang, F.; Shi, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 3859-3869.

<sup>190</sup> Montchamp, J. L.; Neghisi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5345-5346.

<sup>191</sup> Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9728-9729.



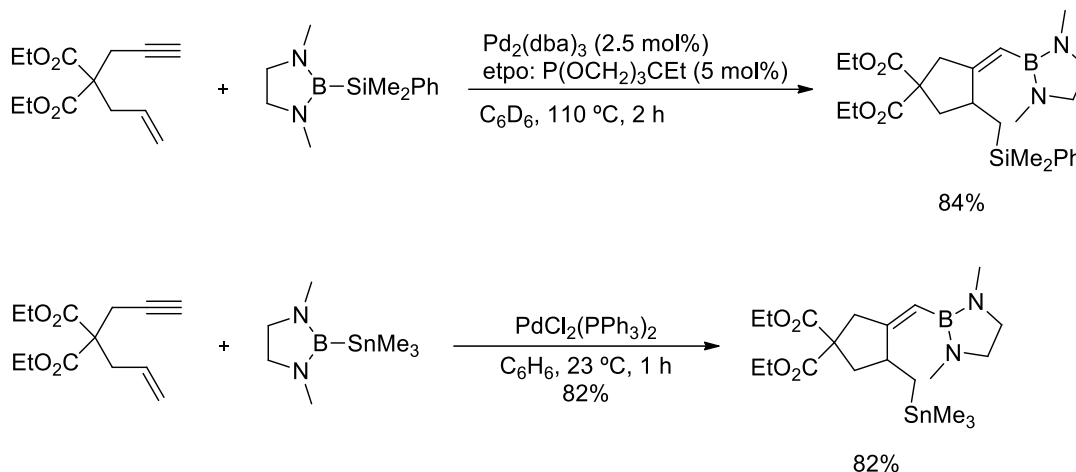
Esquema 36

## 2.2. Reacciones de ciclación borilativa de 1,6-eninos y derivados poliinsaturados

Los compuestos de organoboro son intermedios altamente versátiles que pueden ser fácilmente transformados mediante diversos procesos que en su mayoría transcurren con retención de la configuración del carbono originalmente unido a boro, tanto en condiciones estequiométricas como catalíticas. Son compuestos que presentan un alto grado de compatibilidad con la mayoría de los grupos funcionales bajo una gran variedad de condiciones de reacción. Debido a estos motivos, las reacciones de ciclación con adición de boro son procesos extremadamente útiles para conseguir, en un solo paso, compuestos cíclicos fácilmente funcionalizables.<sup>192</sup>

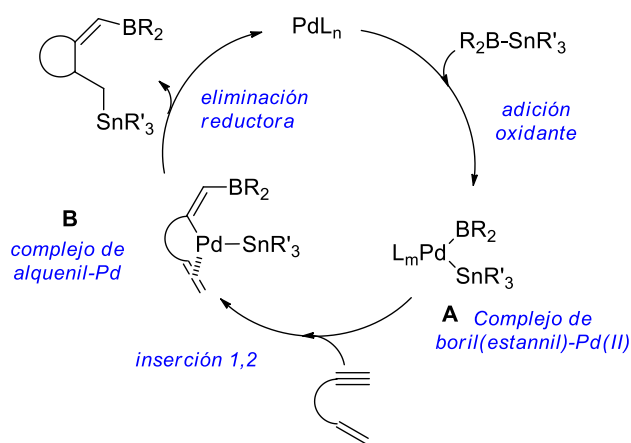
<sup>192</sup> (a) Pubill-Ulldemolins, C.; Bonet, A.; Bo, C.; Gulyás, H.; Fernández, E. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2667-2682. (b) Bonet, A.; Gulyás, H.; Fernández, E. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 3908-3927.

Las reacciones de ciclación con adición de boro sobre 1,6-eninos se describieron por primera vez, en el grupo de Tanaka, usando reactivos con enlaces B-Si<sup>193</sup> y B-Sn<sup>194</sup> y complejos de Pd como catalizadores (**Esquema 37**).



Esquema 37

Se obtuvieron alquenilboronatos funcionalizables, consecuencia de la adición del átomo de boro que tiene lugar sobre el carbono terminal del alquino de manera totalmente regioselectiva (**Esquema 38**).



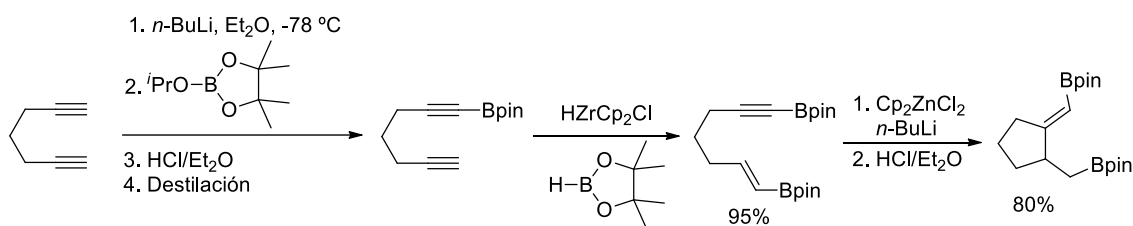
Esquema 38

<sup>193</sup> Onozawa, S.; Hatanaka, Y.; Tanaka, M. *Chem. Commun.* **1997**, 13, 1229-1230.

<sup>194</sup> Onozawa, S.; Hatanaka, Y.; Choi, N.; Tanaka, M. *Organometallics* **1997**, 16, 5389-5391.

A partir de entonces, los grupos de investigación de Ito,<sup>195</sup> Moberg<sup>196</sup> y Rajanbabu<sup>197</sup> han trabajado en el desarrollo de estas metodologías de carbociclación borilsilil- y borilestannilativa aplicada a nuevos sustratos poliinsaturados.

Hasta el momento, no se han conseguido ciclaciones diborilativas con compuestos de diboro, aunque se ha conseguido sintetizar productos de este tipo mediante otros procedimientos (**Esquema 39**).<sup>198</sup>



**Esquema 39**

Asimismo, se han descrito reacciones de ciclación/boración utilizando monohidruros de boro como agentes metalantes y catalizadas por metales de transición. La posterior arilación catalizada por Pd u oxidación de los boronatos obtenidos, conduce a hetero- y carbociclos quirales con buenos rendimientos (**Esquema 40**).<sup>199,200</sup>

<sup>195</sup> Suginome, M.; Matsuda, T.; Ito, Y. *Organometallics* **1998**, *17*, 5233-5235.

<sup>196</sup> Gerdin, M.; Nadakudity, S. K.; Worch, W.; Moberg, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2559-2570.

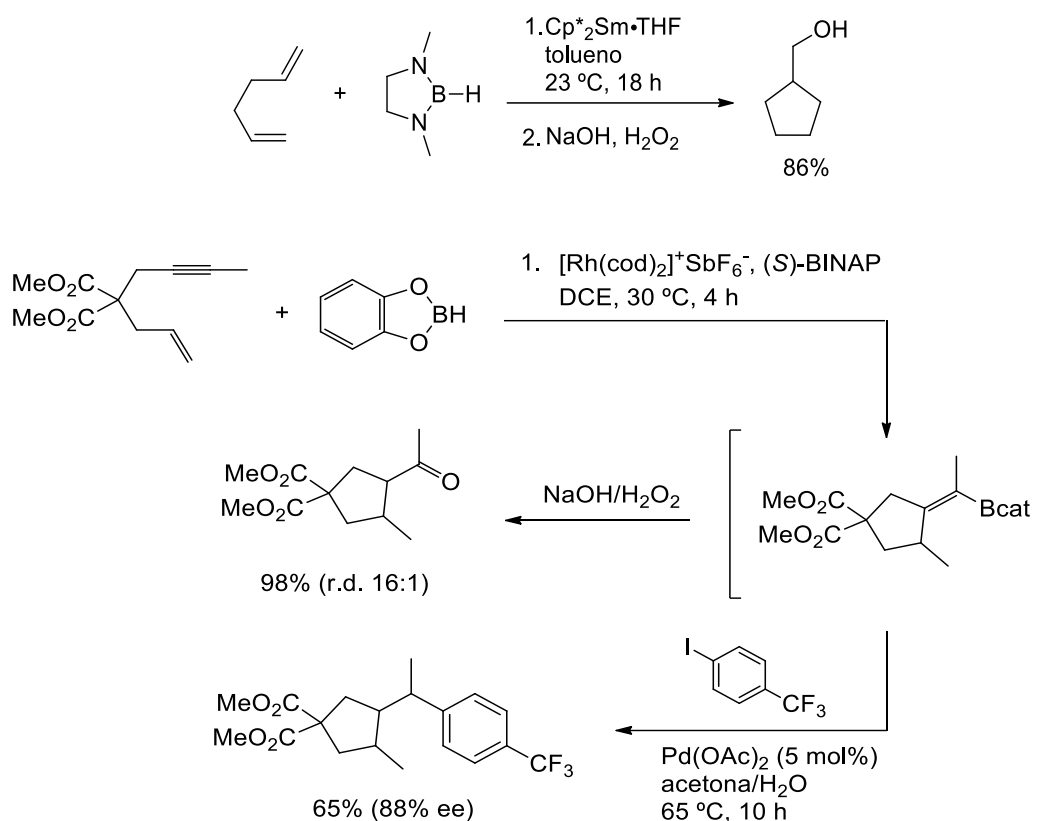
<sup>197</sup> Singidi, R. R.; Kutney, A. M.; Gallucci, J. C.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13078-13087.

<sup>198</sup> Desurmont, G.; Dalton, S.; Giolando, D. M.; Srebnik, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8907-8909.

<sup>199</sup> Molander, G. A.; Pfeiffer, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 361-363.

<sup>200</sup> Kinder, R. E.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1967-1969.

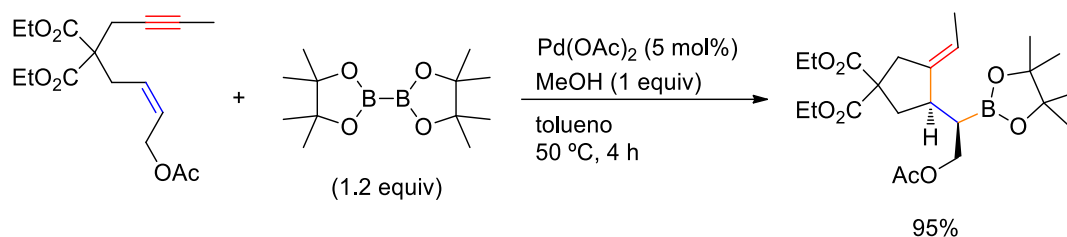




Esquema 40

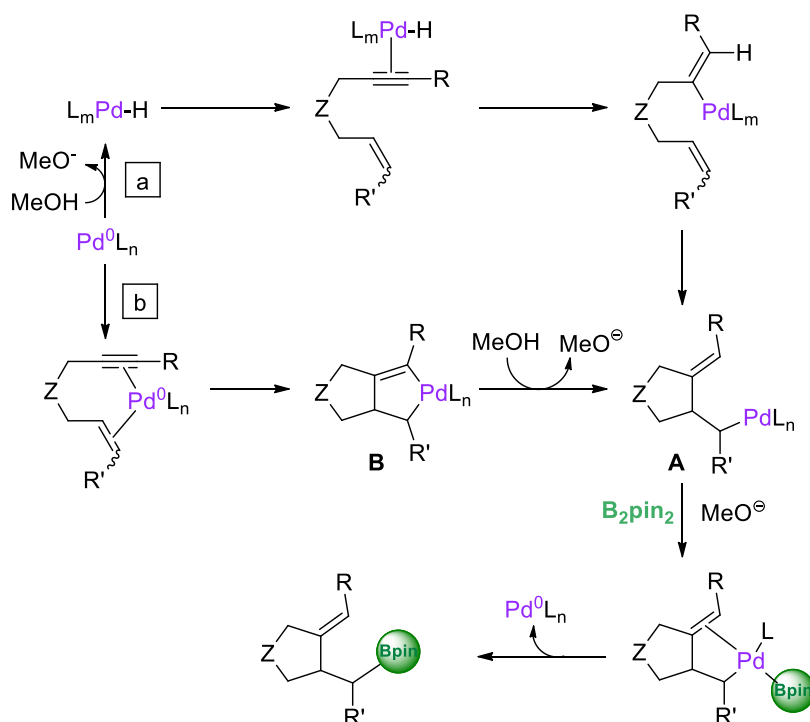
En el año 2007, en nuestro grupo de investigación se describió una novedosa reacción de ciclación borilativa sobre 1,6-eninos catalizada por paladio en presencia de bis(pinacolato)diboro y MeOH, que da lugar, de manera estereoselectiva, a la formación de alquilboronatos homoaalílicos con rendimientos de moderados a excelentes consecuencia de una reacción de carbociclación seguido de una 1,7-hidroboración formal del enino de partida.<sup>201</sup> La reacción transcurre en condiciones suaves, sobre una amplia gama de sustratos y es compatible con gran variedad de grupos funcionales (Esquema 41).

<sup>201</sup> Marco-Martínez, J.; López-Carrillo, V.; Buñuel, E.; Simancas, R.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1874-1875.



Esquema 41

El mecanismo propuesto para esta ciclación borilativa comenzaría con la reducción del precatalizador, hasta obtener la especie catalíticamente activa de Pd(0), y la formación de un hidruro de paladio<sup>202</sup> mediante la protonación con el alcohol. A continuación ocurre la inserción 1,2 del alquino en el enlace Pd-H seguido de un proceso de carbometalación. A partir del intermedio **A** formado, se produciría una transmetalación con el bis(pinacolato)diboro, promovida por alcóxido generado en el medio de reacción, finalizando el ciclo con una eliminación reductora con la que se obtendría el producto de reacción y se regeneraría el Pd(0) (**Esquema 42**).



Esquema 42

<sup>202</sup> Oh, C. H.; Jung, H. H.; Kim, K. S.; Kim, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 805-808.

Alternativamente se podría proponer la formación de **A** mediante la coordinación del enino al Pd(0), seguida de una ciclometalación oxidante (**B**) y una posterior protonación del enlace Pd-C(sp<sup>2</sup>). Sin embargo, los cálculos computacionales llevados a cabo predicen altas energías de activación para la ciclometalación oxidante, lo que la hace poco probable.<sup>160</sup>

Con el propósito de seguir estudiando la reacción de ciclación borilativa desarrollada en nuestro grupo de investigación, y teniendo en cuenta que los eninos son sustratos muy versátiles y útiles en reacciones catalíticas debido a que su síntesis suele ser sencilla y son fácilmente funcionalizables, se extendió la reacción de ciclación borilativa a los 1,7-eninos.

Aunque los 1,7-eninos han sido menos estudiados que los 1,6-eninos, en la bibliografía se pueden encontrar ejemplos relativamente numerosos de reacciones de ciclación catalizadas por metales de transición en las que se utilizan como sustratos.<sup>140c,f,203</sup> Estos compuestos permiten la síntesis de estructuras cíclicas de anillos de 5,<sup>204</sup> 6,<sup>7205</sup> e incluso de 8<sup>206</sup> miembros, pero en su mayoría, predomina la formación de estructuras cíclicas con anillos de 6 miembros.

La aplicación de las condiciones de reacción desarrolladas en nuestro grupo de investigación sobre estos nuevos sustratos permitió llevar a cabo la primera carbociclación hidroborilativa conocida para 1,7-eninos que proporcionó boronatos

<sup>140</sup> (c) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834. (f) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268-4315.

<sup>143</sup> (g) Tong, X.; Zhang, Z.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6370-6371. (h) Tong, X.; Li, D.; Zhang, Z.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7601-7607.

<sup>160</sup> (a) Martín-Matute, B.; Buñuel, E.; Méndez, M.; Nieto-Oberhuber, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Organomet.Chem.* **2003**, *687*, 410-419. (b) Fukushima, M.; Takushima, D.; Satomura, H.; Onodera, G.; Kimura M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8019 – 8023.

<sup>203</sup> a) Geis, O.; Schmalz, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 911-914. (b) Blanco-Urgoiti, J.; Añorbe, L.; Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32-42. (c) Rodríguez-Rivero, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881-2889. (d) Ingate, S. T.; Marco-Contelles, J. L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30*, 123-143.

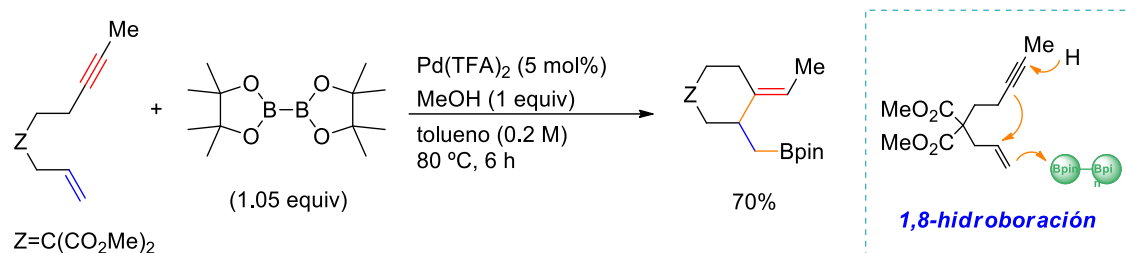
<sup>204</sup> (a) Bajracharya, G. B.; Pahadi, N. K.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6204-6210. (b) Okamoto, R.; Okazaki, E.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4894-4897.

<sup>205</sup> (a) Kim, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10180-10181. (b) Lee, Y.-J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10652-10661.

<sup>206</sup> (a) Kagoshima, H.; Hayashi, M.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *Organometallics* **1996**, *15*, 5439-5441. (b) Marion, F.; Coulomb, J.; Courillon, C.; F155ensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1509-1511.

cíclicos de 6 miembros de manera regioselectiva en condiciones suaves de reacción con rendimientos de moderados a buenos.<sup>207</sup> Este tipo de reacción requiere el empleo de  $\text{Pd}(\text{TFA})_2$  y tiene lugar con alquinos terminales e internos, con algunas sustituciones en el alqueno y tolera la presencia de algunos grupos funcionales. En este proceso tiene lugar la formación de alquenos con una configuración *E* de manera exclusiva y los boronatos resultantes se pueden funcionalizar mediante reacciones de oxidación.

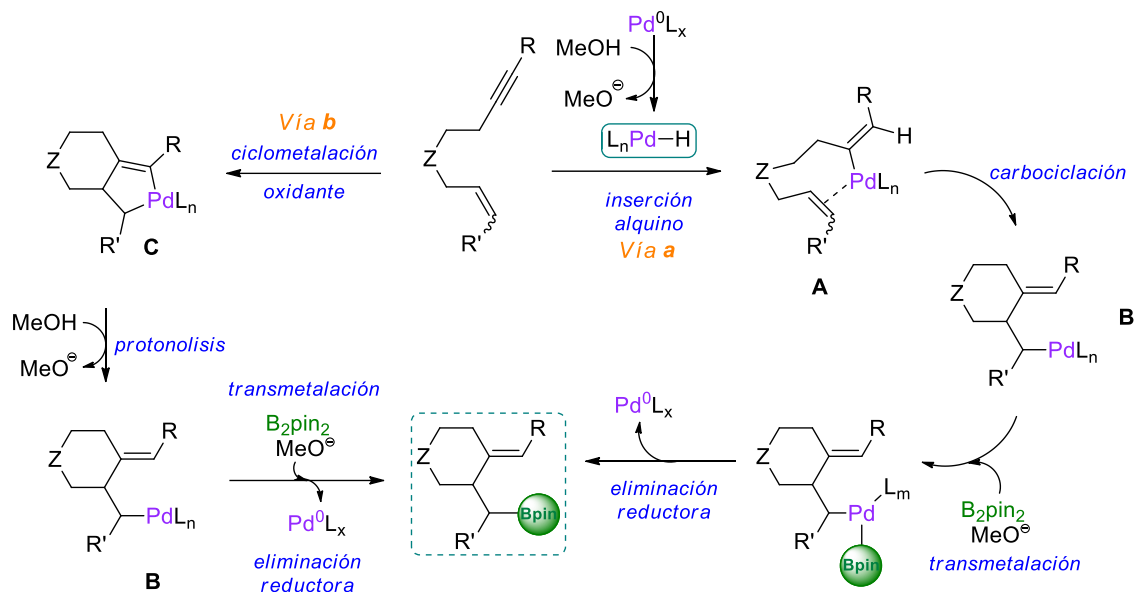
La ciclación borilativa de 1,7 eninos que presentan un grupo metileno más en la cadena que contiene alquino conduce a la formación de alquilboronatos cíclicos de seis miembros tras una 1,8-hidroboración formal del enino acompañada de una reacción de carbociclación, que da lugar a la formación de dos nuevos enlaces, uno C-C y uno C-B, con rendimientos moderados (**Esquema 43**).



**Esquema 43**

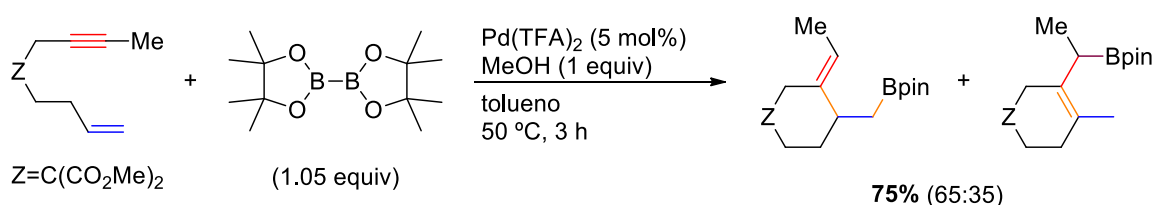
La propuesta mecanística asociada es este proceso comenzaría con la formación de un hidruro de Pd, a partir de una especie de Pd(0) formada en el medio y de MeOH. Tras lo cual, tendría lugar una inserción 1,2 del alquino en el enlace Pd-H de manera regioselectiva, originando una hidropaladación del triple enlace y formando el intermedio alquenil-Pd **A**. A continuación, una reacción de carbociclación por inserción del alqueno en el enlace Pd-C formaría el intermedio de alquil-Pd **B**. Por último, una transmetalación del intermedio **B** con el bis(pinacolato)diboro y una reacción de eliminación reductora daría lugar a la formación de los homoalilboronatos cíclicos observados y regeneraría la especie catalíticamente activa de Pd(0) (Vía **a**, **Esquema 44**. De nuevo, la vía **b** debe de ser menos probable).

<sup>207</sup> Pardo-Rodríguez, V; Buñuel, E.; Collado-Sanz, D; Cárdenas, D. J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10517-10519.



Esquema 44

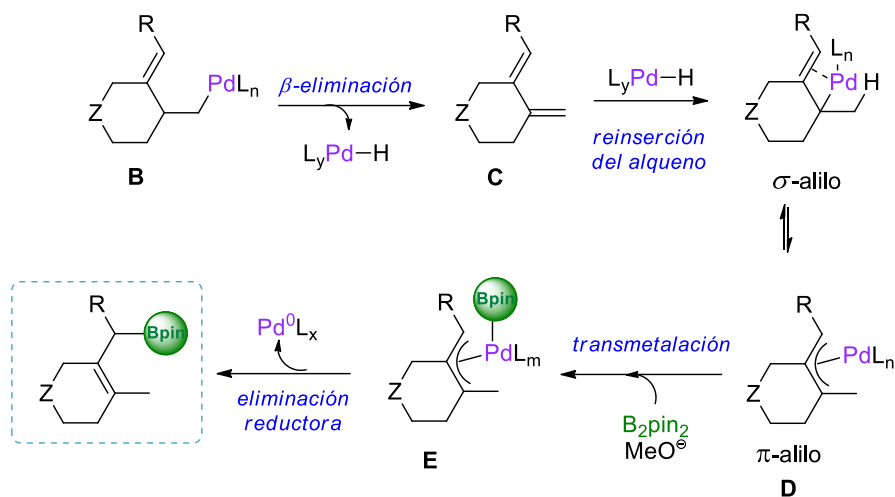
En cuanto a los 1,7-eninos con un grupo metileno más en la cadena que contiene el doble enlace C-C, la ciclación de estos sustratos conduce a la formación de una mezcla de productos borilados, un alquil- y un alilboronato cíclico de seis miembros con rendimientos moderados (**Esquema 45**).



Esquema 45

Al igual que en caso anterior, la formación de los alquilboronatos se produce por una reacción de 1,8-hidroboración formal del enino acompañada de una reacción de carbociclación (**Esquema 43**). Con respecto a la formación de los alilboronatos, la reacción comenzaría de la misma manera que para los alquilboronatos, hasta la formación del intermediario de alquil-Pd **B**. Este intermediario puede evolucionar a través de una  $\beta$ -eliminación de hidrógeno, originando el dieno **C** y formando una especie de hidruro de Pd que por reinserción 1,2 del alqueno en el enlace Pd-H generado, pero con la regioquímica contraria, generaría el intermediario  $\pi$ -alil-Pd, **D**. Por último, una reacción de transmetalación con el bis(pinacolato)diboro seguida de una eliminación reductora regioselectiva, conduciría a la formación de los alilboronatos resultantes y a la

regeneración de la especie de Pd(0). De esta manera, la regioselectividad de este proceso sería consecuencia de la diferente viabilidad de las dos posibles eliminaciones reductoras del intermedio de alil-Pd, **E** (**Esquema 46**).



Esquema 46

### 2.2.1. Ciclación borilativa de endiinos

En vista de los resultados obtenidos, también se extendió la reacción de ciclación borilativa desarrollada en nuestro grupo de investigación a otras especies poliinsaturadas como por ejemplo a 6-en-1,11-diinos<sup>208</sup> y a 1-en-6,11-diinos.<sup>209</sup> De esta manera el intermedio de alquil-Pd **A** (**Esquema 42**, pág. 69) podría ser atrapado por una nueva insaturación y permitiría llevar a cabo dos ciclaciones de manera consecutiva con la correspondiente incorporación del grupo pinacolborilo (Bpin). Estas reacciones permitieron obtener alil- y homoalilboronatos bicíclicos, respectivamente, en un solo paso sintético y en condiciones suaves. Los boronatos resultantes, además de presentar un grado notable de complejidad estructural pueden resultar intermediarios sintéticos altamente versátiles.

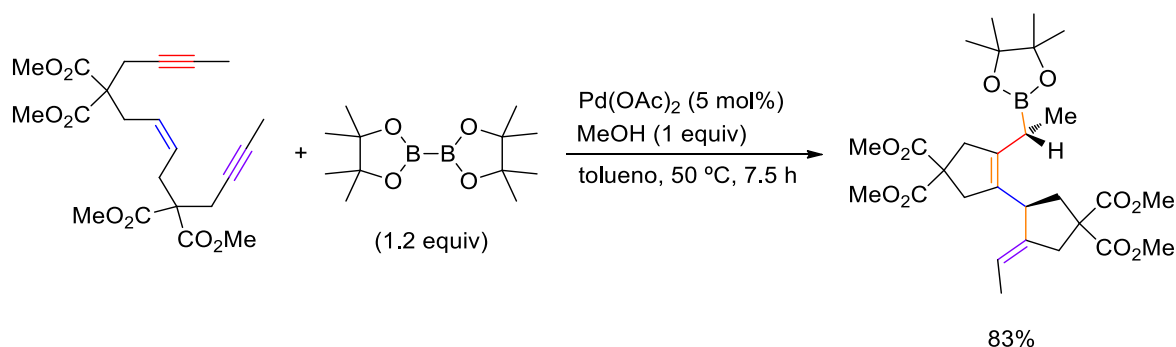
En el caso de los 6-en-1,11-diinos 208 se forman dos nuevos enlaces C-C y uno C-B de forma estereoespecífica en una única operación sintética. La estereoquímica de los

<sup>208</sup> Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; Muñoz-Rodríguez, R.; Cárdenas, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3619-3621.

<sup>209</sup> Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; López-Durán, R.; Cárdenas, D. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2734-2741.

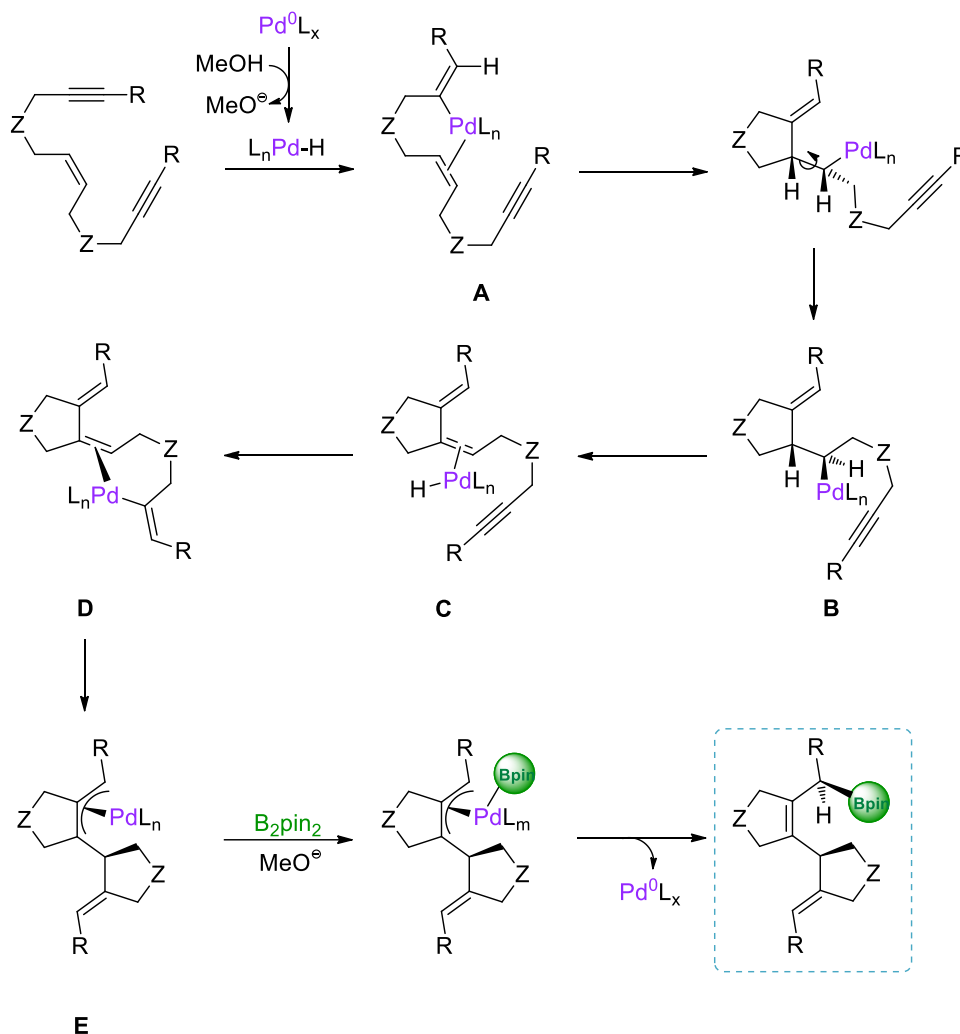
<sup>208</sup> Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; Muñoz-Rodríguez, R.; Cárdenas, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3619-3621.

productos finales queda establecida por la configuración del doble enlace del endiino de partida (**Esquema 47**).



**Esquema 47**

El mecanismo propuesto (**Esquema 48**) comenzaría de la misma manera que en el caso de los 1,6-eninos, es decir, con la formación del hidruro de paladio, inserción del triple enlace en el enlace Pd-H y posterior ciclación. A continuación, se propone una  $\beta$ -eliminación de hidrógeno regioselectiva en el intermedio **B** y una inserción estereoselectiva del otro alquino en el enlace Pd-H, dando lugar al alquénilpaladio **D**. Seguidamente, tendría lugar una carbometalación y una reacción de transmetalación en el intermedio de alil-Pd **E** con el reactivo de boro. La eliminación reductora del enlace B-C originaría los alilboronatos bicyclicos observados. La estereoespecificidad de la reacción es consecuencia de la estereoselectividad tanto de la  $\beta$ -eliminación de H como de las reacciones de inserción 1,2, y pone de manifiesto además que los intermedios de alil-Pd no sufren reacciones rápidas de isomerización. La información estereoquímica contenida en el doble enlace del sustrato se transmite a lo largo de todo el ciclo catalítico para fijar estereoespecíficamente la configuración relativa de los dos C esterogénicos que se forman en la reacción, y que quedan en posiciones relativas 1,4.

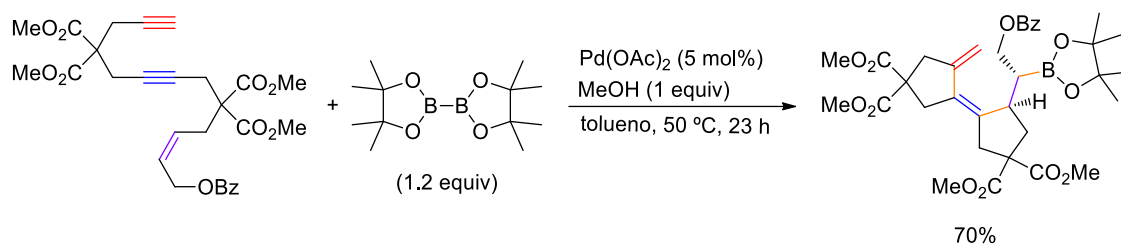


Esquema 48

Con respecto a los 1-en-6,11-diinos,<sup>208</sup> la formación estereoespecífica de dos nuevos centros estereogénicos tiene lugar en una operación tandem sencilla (**Esquema 49**). En este caso, la reacción también es general, ya que se lleva a cabo con endiinos diferentemente sustituidos en el alqueno, con distintos grupos conectores entre las unidades insaturadas y en presencia de gran variedad de grupos funcionales. Los homoalilboronatos bicíclicos se obtienen con rendimientos de moderados a buenos, y su utilidad sintética queda más que demostrada, ya que son fácilmente transformados mediante reacciones de oxidación, síntesis de sus correspondientes sales de trifluoroborato y reacciones de acoplamiento de Suzuki.

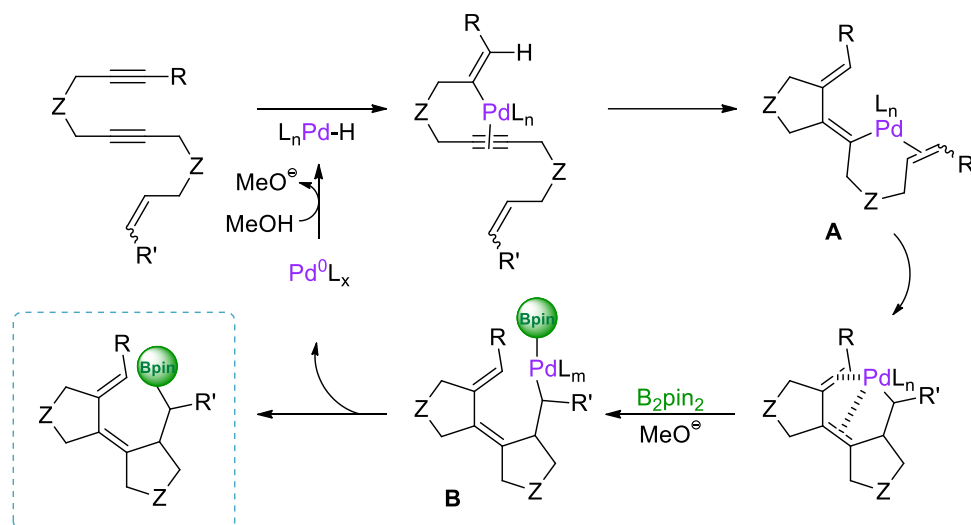
<sup>209</sup> Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; López-Durán, R.; Cárdenas, D. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2734-2741.





Esquema 49

De acuerdo con los productos obtenidos, el mecanismo que se propone (**Esquema 50**) se iniciaría con la formación de un complejo de hidruro de paladio y una inserción regioselectiva del alquino terminal en el enlace Pd-H. Posteriormente se produce una inserción 1,2 del alquino interno en el intermedio de alquénil-paladio formado, dando lugar a la primera ciclación. A continuación, tiene lugar una carbometalación por inserción del alqueno en el intermedio de alquénil-paladio **A**. Finalmente, se obtienen los alquilboronatos mediante una transmetalación (**B**) promovida por el metóxido con el bis(pinacolato)diboro, y la consiguiente eliminación reductora.



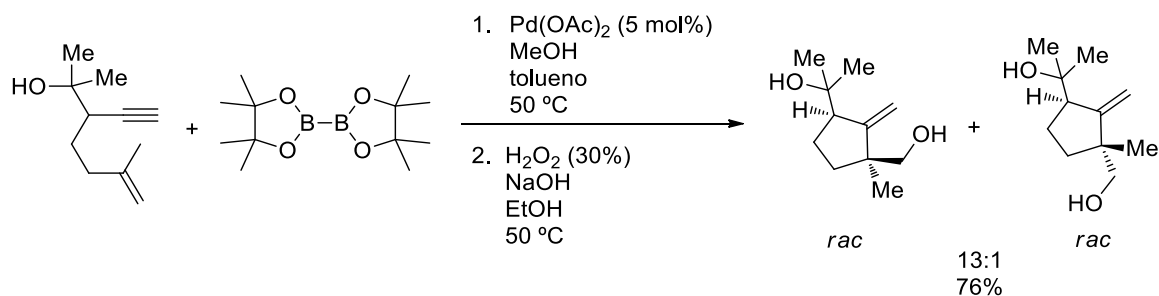
Esquema 50

El grupo de Siegel<sup>210</sup> utilizó las condiciones de ciclación borilativa desarrolladas por nuestro grupo de investigación<sup>201</sup> para poner a punto un método de síntesis altamente diastereoselectiva de ciclopentanos dihidroxilados con rendimientos de moderados a

<sup>201</sup> Marco-Martínez, J.; López-Carrillo, V.; Buñuel, E.; Simancas, R.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1874-1875.

<sup>210</sup> Camelio, A. M.; Barton, T.; Guo, F.; Shaw, T.; Siegel, D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1517-1519.

buenos. Los 1,6-eninos empleados en este caso contenían alcoholes homopropargílicos con la esperanza de conseguir inducir un alto grado de selectividad *cis* en la adición del éster borónico. También se ensayaron alcoholes propargílicos como posibles grupos inductores de selectividad, pero se obtuvieron los productos con rendimientos variables y con un grado de diastereoselectividad moderado (**Esquema 51**).



Esquema 51

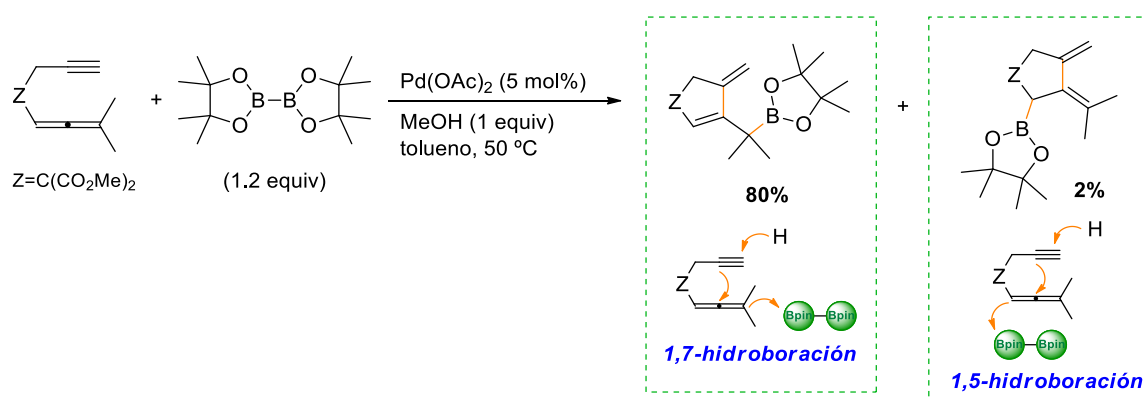
## 2.2.2. Ciclación borilativa de aleninos y enalenos

En comparación con los alquinos y alquenos, los alenos se han utilizado con mucha menos frecuencia como sustratos en reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por metales de transición, ya que presentan más problemas de selectividad. Sin embargo, en los últimos años se han solventado muchos de estos problemas y han demostrado ser unos intermedios muy versátiles en síntesis orgánica.<sup>211,212</sup>

<sup>211</sup> Para recientes avances en la química de alenos: (a) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3590-3593. (b) *Modern Allene Chemistry*; Krause, N.; Hashmi, A. S. K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; Vols. 1-2. (c) Hassan, H. H. A. M. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 413-439. (d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 783-816. (e) Krause, N.; Winter, C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994-2009.

<sup>212</sup> Reacciones de metalación y bismetación. Hidroboración: (a) Kister, J.; DeBaillie, A. C.; Lira, R.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14174-14175. Hidrosililación (b) Sudo, T.; Asao, N.; Gevorgyan, V.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2494-2499. Hidroestannilación: (c) Lautens, M.; Ostrovsky, D.; Tao, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6343-6346. Diboración: (d) Ishiyama, T.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2357-2360. (e) Yang F.-Y.; Cheng C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 761-762. (f) Pelz, N. F.; Woodward, A. R.; Burks, H. E.; Sieber, J. D.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16328-16329. (g) Pelz, N. F.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4557-4559. (h) Sieber, J. D.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 74-75. (i) Burks, H. E.; Liu, S.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8766-8773. Sililboración: (j) Suginome, M.; Ohmori, Y.; Ito, Y. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 403-413. (k) Suginome, M.; Ohmura, T.; Miyake, Y.; Mitani, S.; Ito, Y.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11174-11175. (l) Chang, K.-J.; Rayabarapu, D. K.; Yang, F.-Y.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 126-131. (m) Ohmura, T.; Taniguchi, H.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13682-13683. (n) Ohmura, T.; Suginome, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 29-49. Borilestannilación: (ñ) Onozawa, S.; Hatanaka, Y.; Tanaka, M. *Chem. Commun.* **1999**, 1863-1864. Disililación: (o) Watanabe, H.; Saito, M.; Sutou, N.; Nagai,

Para estudiar la generalidad de la reacción de ciclación borilativa en nuestro grupo de investigación se desarrolló una carbociclación hidroborilativa de 1,5- y 1,6-aleninos y 1,5-enalenos, en la cual la formación de nuevos enlaces C-C y C-B proporciona alilboronatos y alquilboronatos en condiciones suaves de reacción, evitando el uso de reactivos altamente nucleófilos o básicos (**Esquema 52**).<sup>213</sup> Este tipo de reacción transcurre mediante mecanismos diferentes para aleninos y para enalenos, dependiendo de la reactividad relativa del alquino o del alqueno frente al aleno, siendo en general un proceso regioselectivo. Los boronatos ciclados que se obtienen, se pueden funcionalizar mediante oxidación o reacciones de alilación con aldehídos.



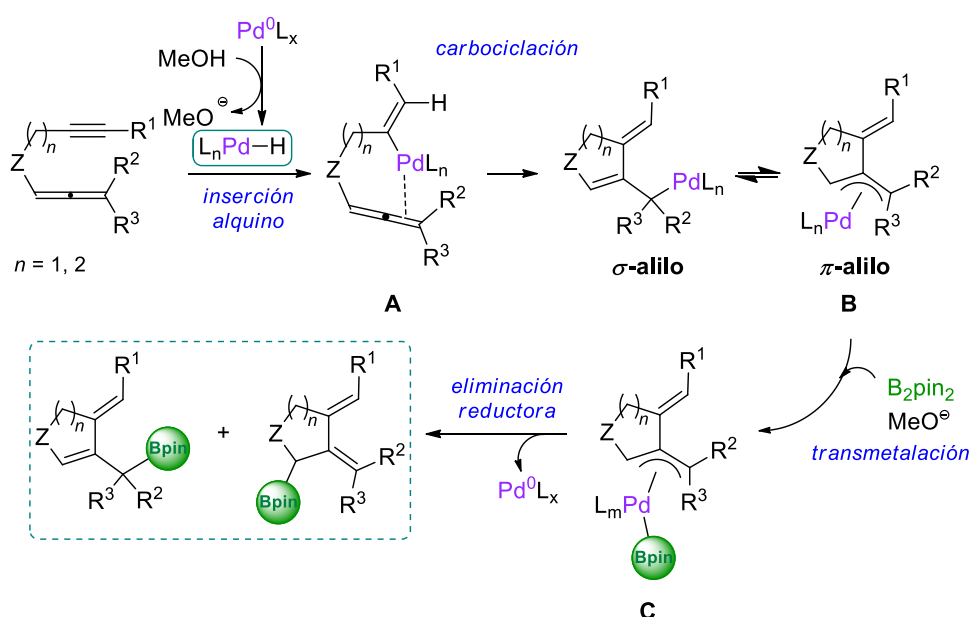
Esquema 52

En concordancia con los productos obtenidos y con los antecedentes de este trabajo, el mecanismo que se propone comenzaría con la reducción del precatalizador Pd(OAc)<sub>2</sub>, dando lugar a especies de Pd(0) activas en el medio de reacción. La reacción continúa con la formación de un complejo de hidruro de Pd, mediante la protonación de la especie de Pd(0) por el alcohol. Este complejo de hidruro de Pd promueve la

Y. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1981**, 617-618. (p) Watanabe, H.; Saito, M.; Sutou, N.; Kishimoto, K.; Inose, J.; Nagai, Y. J. Organomet. Chem. **1982**, 225, 343-356. Diastannilación: (q) Killing, H.; Mitchell, T. Organometallics **1984**, 3, 1318-1320. (r) Mitchell, T. N.; Kwetkat, K.; Rutschow, D.; Schneider, U. Tetrahedron **1989**, 45, 969-978. (s) Kwetkat, K.; Riches, B. H.; Rossett, J.-M.; Brecknell, D. J.; Byriel, K.; Kennard, C. H. L.; Young, D. J.; Schneider, U.; Mitchell, T. N.; Kitching, W. Chem. Commun. **1996**, 773-774. (t) Wesquet, A. O.; Kazmaier, U. Angew. Chem., Int. Ed. **2008**, 47, 3050-3053. Sililestannilación: (u) Mitchell, T. N.; Killing, H.; Dicke, R.; Wickenkamp, R. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1985**, 354-355. (v) Wang, M.; Cheng, L.; Hong, B.; Wu, Z. J. Comput. Chem. **2009**, 30, 1521-1531.

<sup>213</sup> Pardo-Rodríguez, V.; Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. Org. Lett. **2009**, 11, 4548-4551.

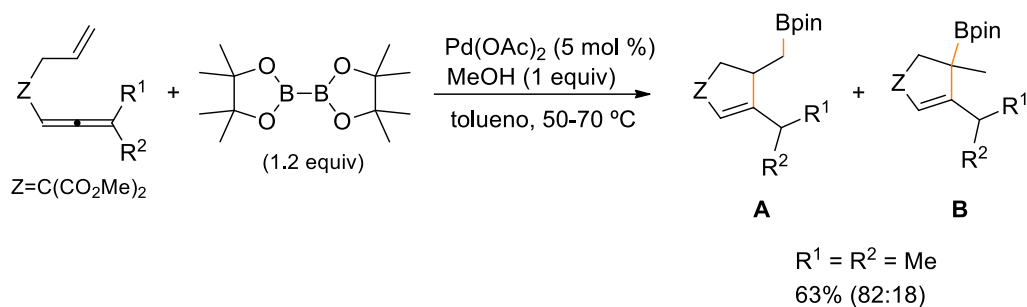
hidropaladación del alquino, por inserción del mismo en el enlace Pd-H. A partir del intermedio de alquenil-paladio **A**, se podría producir la carbometalación del aleno, formándose regioselectivamente un nuevo enlace C-C sobre el carbono central del aleno y dando lugar al intermedio de alilpaladio **B**. Por último, la transmetalación de **B** con el bis(pinacolato)diboro promovida por el metóxido, seguida de una eliminación reductora, conduciría a los productos finales observados, regenerándose el catalizador de Pd(0). De esta manera, la regioselectividad de la reacción sería consecuencia de la distinta viabilidad de las dos posibles eliminaciones reductoras en el intermedio de alil-Pd, **C** (Esquema 53).



Esquema 53

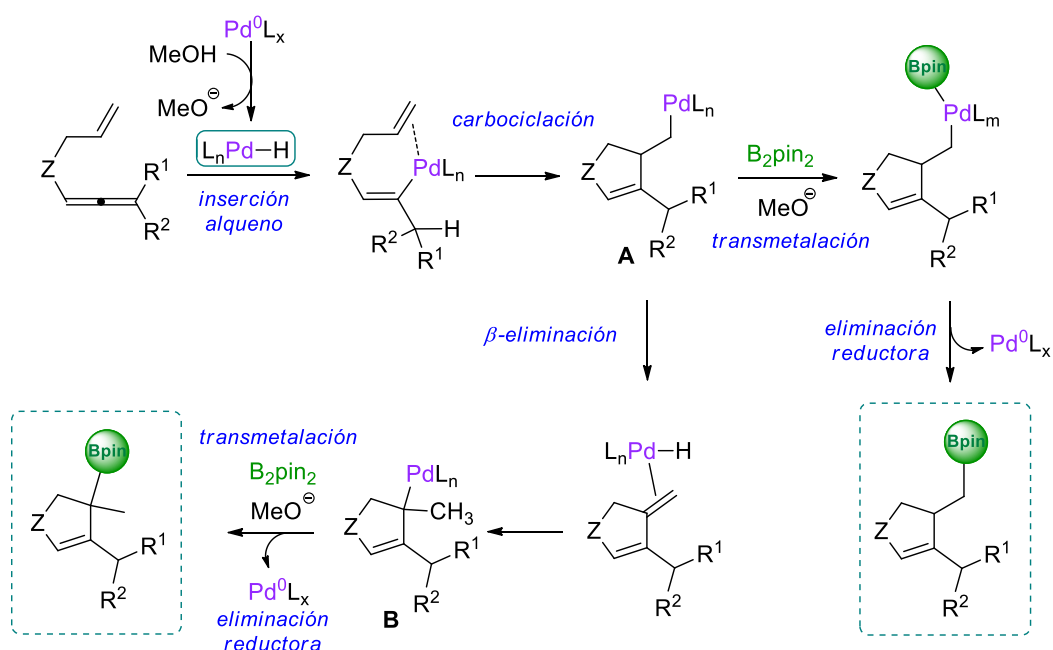
Por otra parte, la reacción de ciclación borilativa de 1,5-enalenos da lugar a una mezcla de alquil- y alilboronatos cíclicos de 5 miembros, con rendimientos moderados (Esquema 54).<sup>213</sup>

<sup>213</sup> Pardo-Rodríguez, V.; Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4548-4551.



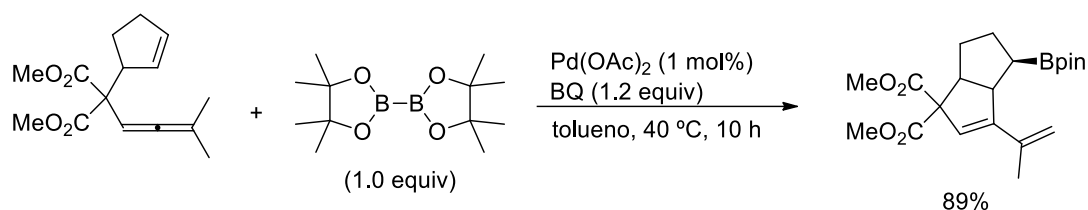
Esquema 54

El mecanismo por el que transcurre la reacción en este tipo de sustratos es diferente al mecanismo de ciclación borilativa de los aleninos (**Esquema 55**). El comienzo de la reacción probablemente sea el mismo que para los aleninos, hasta la formación del hidruro de Pd. Pero en este caso, es el aleno el que se insertaría en el enlace Pd-H, dando lugar a una hidropaladación del doble enlace externo del mismo y formando un intermedio alquenil-Pd. A continuación, una inserción 1,2 del alqueno en el enlace C-Pd podría dar lugar al intermedio **A**. Finalmente, una transmetalación de **A** con el bis(pinacolato)diboro y una eliminación reductora conducirían al alquilboronato.



Esquema 55

Poco después, inspirado en los resultados de nuestro grupo de investigación<sup>201</sup> y continuando con el estudio de las reacciones de carbociclación oxidante de en- y dienalenos desarrolladas en su propio grupo, Bäckvall<sup>214</sup> publicó la primera carbociclación borilativa oxidante estereoselectiva de enalenos catalizada por Pd(II). Este protocolo utiliza como agente oxidante la benzoquinona (BQ) y, a partir de él, se originan alquilboronatos homoalílicos con buenos rendimientos utilizando cantidades mínimas de reactivos (**Esquema 56**).



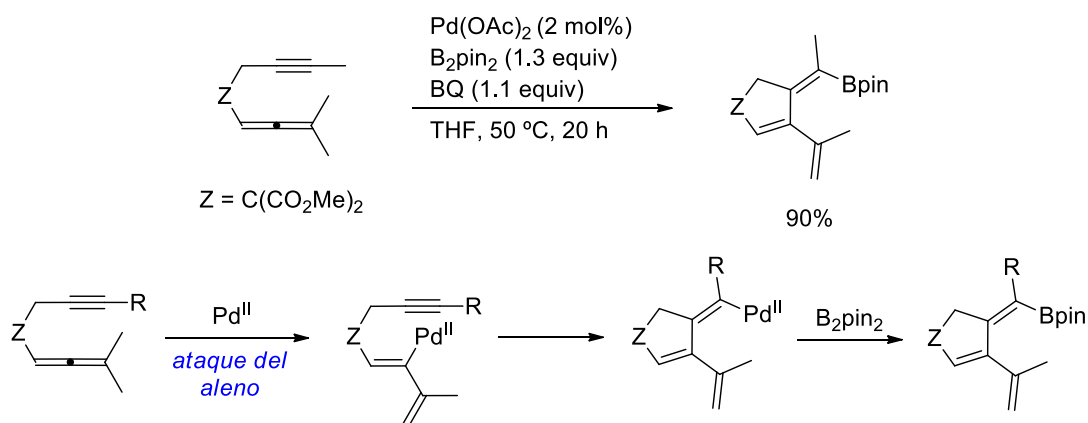
Esquema 56

Bäckvall también ha ampliado esta metodología a la síntesis de alquénilboronatos cíclicos de cinco miembros con muy buenos rendimientos y de manera regioselectiva (**Esquema 57**).<sup>215</sup> En esta versión oxidante, la borilación solo se produce en el alquino. El mecanismo propuesto para esta reacción transcurre a través de un ataque nucleófilo inicial del aleno sobre Pd(II), una posterior inserción *cis* del alquino en el alquénil-Pd formado **A**, una transmetalación en **B** con el bis(pinacolato)diboro y una eliminación reductora.

<sup>201</sup> Marco-Martínez, J.; López-Carrillo, V.; Buñuel, E.; Simancas, R.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1874-1875.

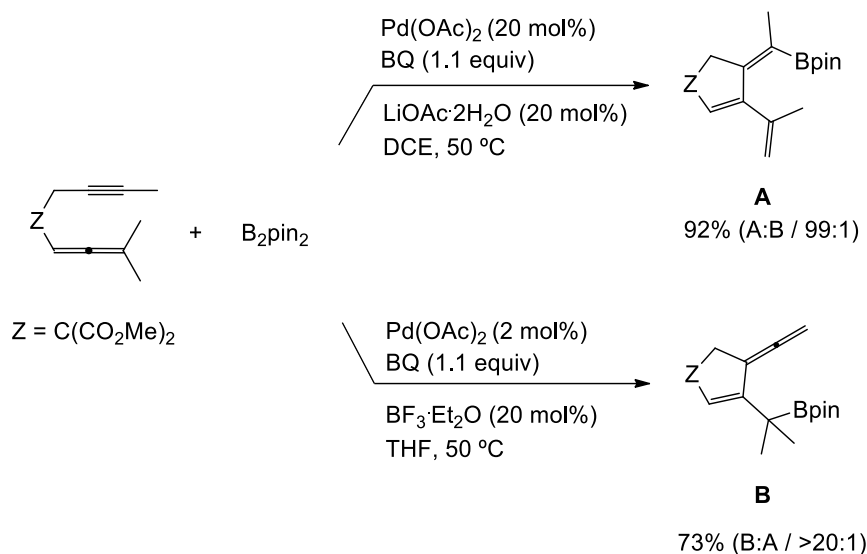
<sup>214</sup> (a) Persson, A. K. Å.; Jiang, T.; Johnson, M. T.; Bäckvall, J-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6155-6159. (b) Deng, Y.; Bäckvall, J-E. *Angew. Chem Int Ed.* **2013**, *52*, 3217-3221.

<sup>215</sup> Deng, Y.; Bartholomeyzik, T.; Persson, A. K. Å.; Sun, J.; Bäckvall, J-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2703-2707.



Esquema 57

Muy recientemente, Bäckvall ha ampliado el desarrollo de esta metodología pudiendo controlar la formación de trienos **A** o vinilalenos **B** según las condiciones de reacción empleadas que permiten dirigir el ataque inicial del aleno o del alquino sobre el Pd(II) (**Esquema 58**).<sup>216</sup>



Esquema 58

### 3. Reacciones de difuncionalización de alquenos catalizadas por Pd.

Los alquenos juegan un papel fundamental en síntesis orgánica gracias a que son un grupo funcional versátil sobre el cual pueden hacerse múltiples transformaciones

<sup>216</sup> (a) Deng, Y.; Bartholomeyzik, T.; Bäckvall, J-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6283-6287. (b) Deng, Y.; Bartholomeyzik, T.; Bäckvall, J-E. *Angew. Chem.* **2013**, 125, 6403-6407.

como oxidaciones, reducciones, polimerizaciones, etc. Además, presentan isomería geométrica, lo que les confiere diferentes propiedades físicas, químicas y biológicas.

Las reacciones de difuncionalización de alquenos se han convertido en una estrategia sintética muy útil para la formación de nuevos enlaces C-C, C-O, C-N, etc., imprescindibles hoy en día para la preparación de moléculas orgánicas más elaboradas. El empleo de complejos de paladio como catalizadores permite llevar a cabo en un sólo proceso sintético acoplamientos altamente convergentes que permiten la formación de varios enlaces y/o estereocentros.<sup>217</sup>

### 3.1. Reacciones de formación de enlaces C-N catalizadas por Pd

Hoy en día, en química organometálica existe un interés creciente por el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas suaves, selectivas y de aplicabilidad general catalizadas por metales de transición. Dentro de este marco, la química organometálica para formar enlaces C-heteroátomo se encuentra, en general, menos desarrollada y resulta más desconocida que la relacionada con la química de formación de enlaces C-C, por lo que el estudio de nuevos procesos catalizados por metales de transición para la formación de enlaces C-heteroátomo, en particular de enlaces C-N, resulta altamente interesante.

En las áreas farmacéutica, agrícola y de materiales se puede encontrar un gran número de ejemplos de moléculas orgánicas que contienen átomos de nitrógeno en su estructura así como una amplia variedad de aplicaciones industriales de las mismas. Entre este tipo de moléculas podemos destacar los alcaloides naturales y sintéticos, las aminas aromáticas y los aminoácidos.

La trascendencia de este tipo de compuestos justifica el enorme interés que han suscitado los estudios relacionados con la formación de enlaces C-N, tal como demuestra el elevado número de nuevas metodologías desarrolladas con este propósito

---

<sup>217</sup> McDonald, R. I.; Liu, G.; Stahl, S. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2981-3091.



a lo largo de las dos últimas décadas.<sup>218,219,220</sup> Entre ellas podemos destacar las reacciones de transformación de alcoholes o haluros de alquilo en aminas, la aminación reductora de compuestos carbonílicos, la alquilación de aminas, la reducción de amidas, nitrilos, azidas o nitrocompuestos y la reacción de Ritter.<sup>221</sup> Este tipo de metodologías tan utilizadas en la actualidad para la formación de enlaces C-N conllevan, en todos los casos, la utilización de productos de partida refinados difíciles de sintetizar que suponen, en algunas ocasiones, riesgos de manipulación y que producen cantidades notables de subproductos. Este conjunto de circunstancias es el que ha contribuido a intensificar el estudio de nuevas metodologías para la formación de enlaces C-heteroátomo catalizadas por metales de transición, en particular de enlaces C-N.<sup>222</sup>

Las reacciones de aminopaladación de compuestos insaturados como por ejemplo de alquenos, alquinos o alenos constituyen un proceso sintético muy útil para la formación de nuevos enlaces C-N.<sup>223</sup> Estas reacciones de formación de heterociclos pueden clasificarse de manera general en cuatro categorías: las reacciones de aminación oxidante de alquenos, las reacciones de hidroaminación de alquenos y alquinos, las reacciones de carboaminación de alquenos, alquinos y alenos y las reacciones de haloaminación y diaminación de alquenos.

### 3.1.1. Reacciones de aminación oxidante de alquenos

Los primeros ejemplos de reacciones de aminación oxidante de alquenos catalizada por Pd para la formación de índoles<sup>224</sup> y dihidropirroles<sup>225</sup> fueron descritos por Hegedus en 1978. Aunque estas reacciones se desarrollaban con buenos rendimientos con

---

<sup>218</sup> *Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011.

<sup>219</sup> Becalli, E.M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318-5365.

<sup>220</sup> Búsqueda realizada a través de Web of Science<sup>SM</sup> (2014): Más de 3200 publicaciones relacionadas con la formación de enlaces C-N en los últimos 20 años.

<sup>221</sup> (a) Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 5th ed., Wiley-VCH: New York, 2000. (b) Malpass, J. R. *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton, D., Ollis, W. D., Eds.; Pergamon Press, Oxford, 1979, pp. 1-59.

<sup>222</sup> (a) Becalli, E.M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318-5365. (b) Becalli, E.M.; Broggini, G.; Fasana, A.; Rigamonti, M. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *696*, 277-295. (c)

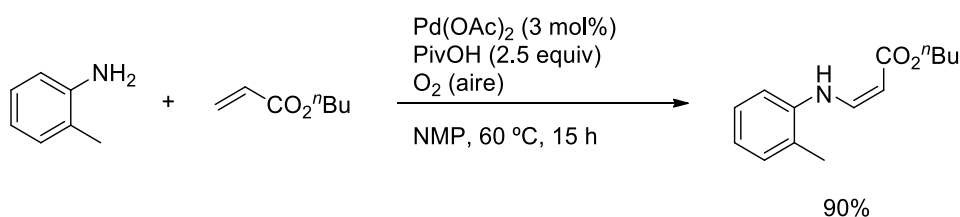
<sup>223</sup> (a) Overman, L. E; Remarchuk, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12-13 (b) Schultz, D. M.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1028-1031.

<sup>224</sup> Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Bozell, J. J.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5800-5807.

<sup>225</sup> Hegedus, L. S.; McKearin, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2444-2451.

cantidades catalíticas de Pd, es necesario adicionar una cantidad estequiométrica de un oxidante, como por ejemplo benzoquinona o  $\text{CuCl}_2$ , para recuperar la especie catalíticamente activa del proceso.

En los últimos años varios grupos de investigación han estudiado el alcance de esta metodología para la síntesis de nuevos heterociclos. Se han empleado diferentes oxidantes y entre ellos se puede destacar el empleo de  $\text{O}_2$  como un oxidante suave y respetuoso con el medio ambiente (**Esquema 59**).<sup>226</sup>



**Esquema 59**

Otro método de síntesis de heterociclos nitrogenados es la reacción de aminopaladación de alquenos catalizada por complejos de Pd(II) en ausencia de oxidante.<sup>225</sup> Sin embargo, esta aproximación sintética requiere el uso de sustratos más elaborados que presenten grupos salientes cuya eliminación sustituya el clásico proceso de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno. Este método de formación de enlaces C-N ha sido empleado para la síntesis de varios productos naturales.<sup>227</sup> La versión asimétrica de esta reacción también ha sido desarrollada y empleada para la síntesis de oxazolidinonas y pirrolidinas. Gracias a las suaves condiciones de reacción utilizadas se obtienen buenos datos de rendimientos y de excesos enantioméricos empleando cantidades catalíticas de Pd(II).<sup>228</sup>

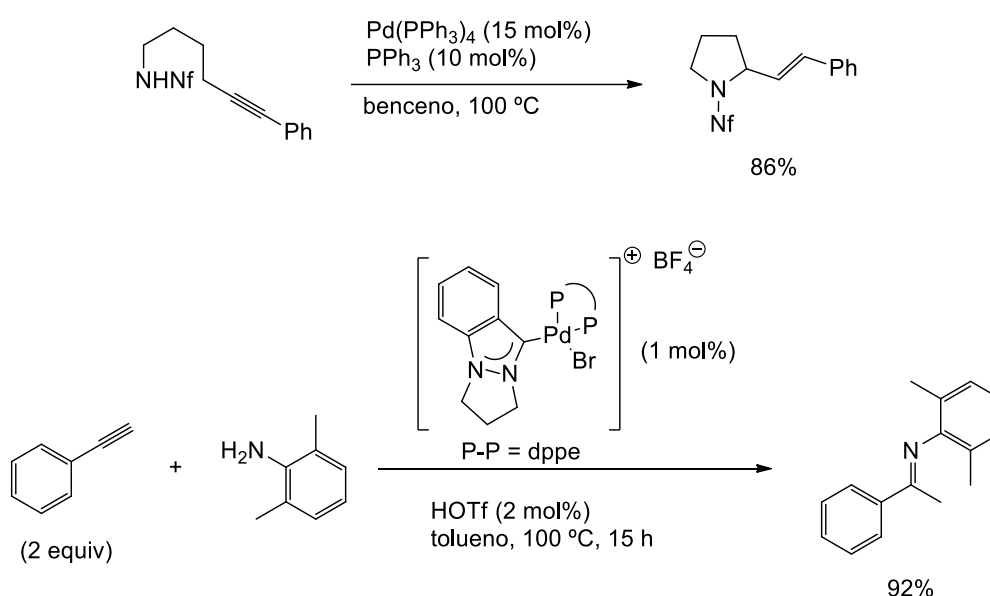
<sup>226</sup> (a) Trend, R. M.; Ramtohl, Y. K.; Ferreira, E. M.; Stolz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2892-2895. (b) Rogers, M. M.; Wendlandt, J. E.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2257-2260. (c) Lui, G.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6328-6335. (d) Mizuta, Y.; Yasuda, K.; Obora, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6332-6337. (e) Obora, Y.; Ishii, Y. *Catalysts* **2013**, *3*, 794-810.

<sup>227</sup> Yokoyama, H.; Hirai, Y. *Heterocycles* **2003**, *75*, 2133-2153. (b) Mai, D. N.; Rosen, B. R.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2932-2935. (c) Kurogome, Y.; Kogiso, M.; Looi, K. K.; Hattori, Y.; Konno, H.; Hirota, M.; Makabe, H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8349-8352.

<sup>228</sup> (a) Kirsch, S. F.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2559-2861. (b) Eustache, J.; Van de Weghe, P.; Le Nouen, D.; Ueyhara, H.; Kabuto, C.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4043-4053. (c) Banfi, L.; Basso, A.; Cerulli, V.; Guanti, G.; Riva, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1608-1611. (d) Hopkins, B. A.; Wolfe, J. P. *Angew.*

### 3.1.2. Reacciones de hidroaminación de alquenos y alquinos catalizadas por Pd.

La reacción de hidroaminación de alquenos y alquinos es un proceso sencillo en el cual una amina se adiciona a un doble o triple enlace de manera inter o intramolecular.<sup>229</sup> La adición de alquenos o alquinos no activados requieren un proceso de activación previo ya que de manera general existe una elevada barrera de activación para la adición de aminas a enlaces múltiples C-C debido a la repulsión electrostática entre el par electrónico del nitrógeno y el enlace  $\pi$  del alqueno o alquino rico en electrones.<sup>230</sup> Las reacciones de hidroaminación de alquinos intramoleculares catalizadas por Pd que permiten la formación de derivados de pirrolidina fueron descritas por Yamamoto<sup>231</sup> en 1998 y desde entonces el estudio de este proceso ha sido objeto de investigación (**Esquema 60**).<sup>232</sup>



**Esquema 60**

*Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9886-9890. (e) Babij, N. R.; McKenna, G. M.; Fornwald, R. M.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3412-3415.

<sup>229</sup> *Moder Amination Reactions*, Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000.

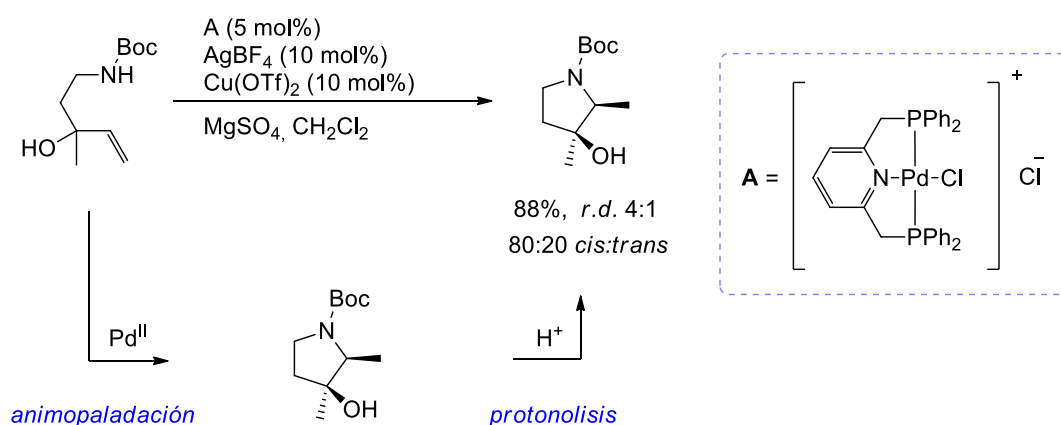
<sup>230</sup> Jung, M. E. *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 4, Eds. Trost, B. M.; Fleming, I., Pergamon Press, Oxford, **1991**, pp. 1-67.

<sup>231</sup> Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett* **1998**, 39, 5421-5424.

<sup>232</sup> (a) Bajracharya, G. B.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4883-4885. (b) Bernhammer, J. C.; Chong, N. X.; Jothibas, R.; Zhou, B.; Huynh, H. V. *Organometallics* **2014**, 33, 3607-3617.

Estas reacciones inicialmente conducen a la formación de enaminas e iminas relativamente reactivas que pueden utilizarse como materiales de partida para una gran variedad de transformaciones sintéticas. Esta reacción ha sido empleada en la síntesis del producto natural Indolizina 209D.<sup>233</sup> Se han descrito hidroaminaciones que dan lugar a lactamas<sup>234</sup> e hidroaminaciones de aminas con un grupo aleno en su estructura.<sup>235</sup> También se ha desarrollado la versión asimétrica de este proceso que permite obtener productos derivados de la pirrolidina con ee mayores del 95%.<sup>236</sup>

Las reacciones de hidroaminación intramolecular de alquinos catalizadas por Pd se han estudiado ampliamente en los últimos diez años, sin embargo, el estudio de estas transformaciones sobre alquenos inactivados son menos conocidas, y debido a que los alquenos son compuestos más baratos y más accesibles que los alquinos, esta transformación despierta un elevado interés a nivel industrial (**Esquema 61**).<sup>237</sup>



Esquema 61

Las reacciones de hidroaminación de 1,3-dienos catalizadas por Pd, permiten la formación de *N*-alil heterociclos, amidas y sulfonamidas de manera átomo-eficiente.<sup>238</sup> El grupo de Hartwig desarrollo una interesante reacción de hidroaminación inter-

<sup>233</sup> Patil, N. T.; Pahadi, N. K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2101-2103.

<sup>234</sup> (a) Patil, N. T.; Huo, Z.; Bajracharya, G. B.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3612-3614. (b) Cao, H.; McNamee, L.; Alper, H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5281-5284.

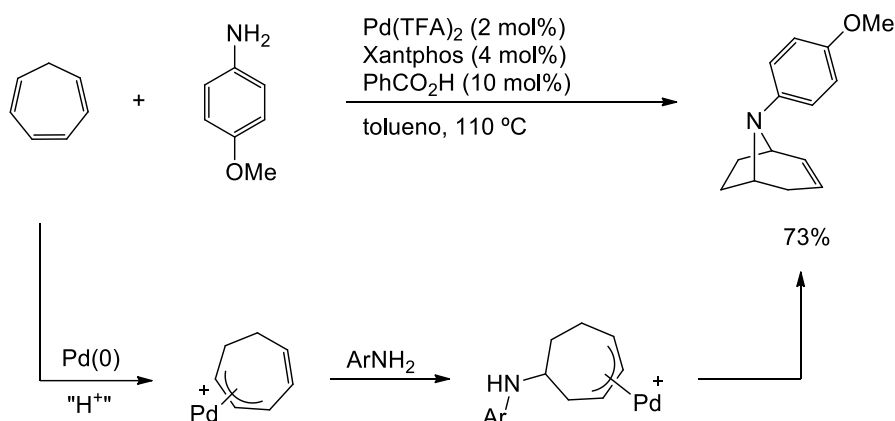
<sup>235</sup> Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5421-5424.

<sup>236</sup> (a) Patil, N. T.; Lutete, L. M.; Wu, H.; Pahadi, N. K.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4270-4279. (b) Narsireddy, M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9698-9709.

<sup>237</sup> (a) Michael, F. E.; Cochran, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4246-4247. (b) Cochran, B. M.; Michael, F. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 2786-2792.

<sup>238</sup> Banerjee, D.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1630-1635.

intramolecular en cascada que permite la síntesis de derivados de tropeno a través de la formación de un complejo de  $\eta^3$ -pentadienilpaladio, el cual es atacado por la anilina nucleófila dando lugar a un intermedio de alilpaladio (**Esquema 62**).<sup>239</sup>



Esquema 62

Las reacciones de hidrometalación presentan ciertas ventajas destacables. Resultan ser procesos 100% átomo-económicos, los productos de partida suelen ser baratos y accesibles y no generan subproductos. Estas transformaciones constituyen la ruta de síntesis más eficiente para la formación de aminas, iminas y enaminas.

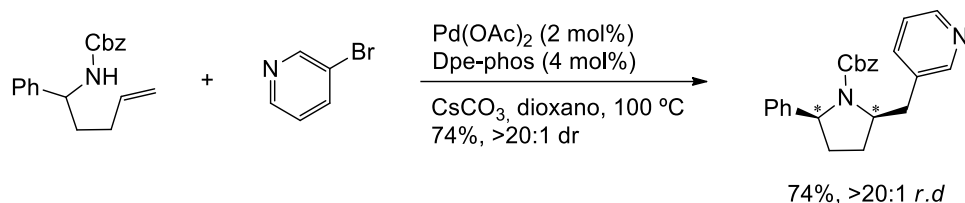
### 3.1.3. Reacciones de carboaminación de alquenos catalizadas por complejos de Pd(0) y Pd(II).

En los últimos siete años, se ha desarrollado un nuevo método de síntesis de compuestos heterocíclicos basado en reacciones de carboaminación catalizadas por complejos de paladio. Con esta transformación es posible llevar a cabo la síntesis de heterociclos saturados que presentan fragmentos de pirrolidina, piperazina, morfolina y benzodiazepinas e incluso fragmentos derivados del tropano, presente en diversos compuestos naturales, obteniendo los productos de reacción con buenos rendimientos y enantioméricamente puros.<sup>240</sup> Este tipo de reacciones son similares a la reacción de Wacker que utiliza O<sub>2</sub> como oxidante.

<sup>239</sup> Sakai, N.; Ridder, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8134-8135.

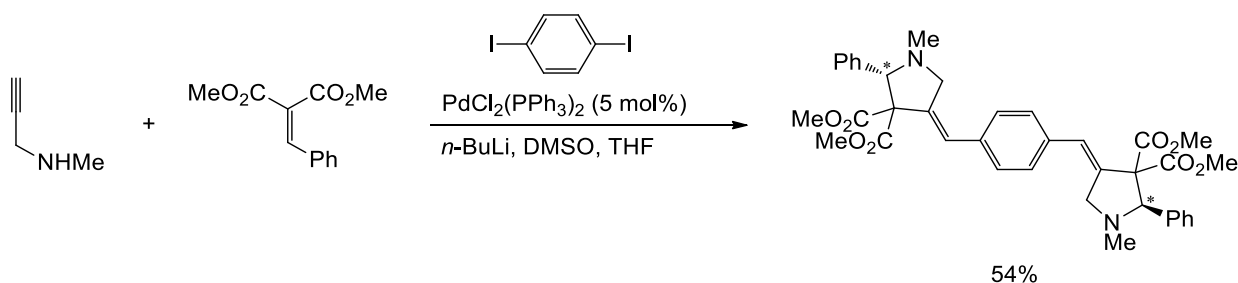
<sup>240</sup> Belov, G. M.; Belov, D. S.; Kurkin, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, *48*, 73-81.

La reacción de carboaminación catalizada por complejos de paladio implica la formación conjunta de dos nuevos enlaces C-N y C-C en un proceso tándem. En el grupo del profesor Wolfe se han desarrollado reacciones de carboaminación de alquenos catalizadas por complejos de Pd(0) utilizando haluros de arilo o alquénilo (**Esquema 63**).<sup>241</sup>



**Esquema 63**

Este método ha resultado efectivo para la síntesis de heterociclos derivados de sustratos con alquenos disustituídos.<sup>242</sup> También se ha descrito la versión intramolecular de esta transformación, llegando incluso a ser posible la reacción de carboaminación de alquenos entre aminas propargílicas, malonatos de alquilideno y haluros de arilo como se muestra en el **Esquema 64**.<sup>243</sup>



**Esquema 64**

<sup>241</sup> (a) Sakai, N.; Ridder, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8134-8135. (b) Bertrand, M. B.; Leathen, M. L.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 457-460. (c) Wolfe, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 571-582. (d) Wolfe, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 571-582. (e) Wolfe, J. P. *Synlett*, **2008**, 2913-2937. (f) Hopkins, B. A.; Wolfe, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9886-9890. (g) Wolfe, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 571-582.

<sup>242</sup> Bertrand, M. B.; Neukom, J. D.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8851-8860.

<sup>243</sup> Azoulay, S.; Monteiro, N.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9311-9314.



Las 1,4-benzodiazepinas son unos compuestos muy demandados en la actualidad debido a que este fragmento heterocíclico está presente en diversos alcaloides y en compuestos biológicamente activos. Existe un número limitado de métodos de síntesis estereoselectiva de este tipo de productos pero, entre ellos, la reacción de carboaminación se ha convertido en una metodología muy eficaz (**Esquema 66**).<sup>245</sup>



La reacción de carboaminación permite construir de manera estereoselectiva estructuras policíclicas a través de reacciones en cascada de sustratos monocíclicos.<sup>246</sup> También pueden llevarse a cabo empleando distintos sustratos insaturados como

<sup>244</sup> (a) Schultz, D. M.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2962-2965. (b) Liu, Y-Y.; Song, R-J.; Wu, C-Y.; Gong, L-B; Hu, M.; Wang, Z-Q.; Xie, Y-X.; Li, J-H. *Adv. Syn. Catal.* **2012**, *354*, 347-353. (c) Alicea, J.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4212-4217.

<sup>245</sup> Neukom, J. D.; Aquino, A. S.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2196-2199.

<sup>246</sup> Lemen, G. S.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3218-3221.

pueden ser alquinos,<sup>247</sup> con los cuales normalmente, la reacción tiene lugar a través de una aminopaladación *anti*- , alenos<sup>248</sup> y dienos.<sup>249</sup>

Las reacciones de carboaminación de compuestos insaturados también ofrecen la posibilidad de construir anillos cíclicos nitrogenados de seis miembros como pueden ser derivados de morfolina o piperacina,<sup>250</sup> de los que por ejemplo, existen compuestos con actividad biológica.

La reacción de carboaminación catalizada por paladio es un método muy efectivo de síntesis de estructuras heterocíclicas muy diversas. Esta metodología permite la síntesis estereoselectiva y con altos rendimientos de productos precursores de fármacos, compuestos naturales, etc., de los cuales no existían métodos de preparación recogidos en la bibliografía con anterioridad.

### 3.2. Reacciones de difuncionalización oxidante de alquenos.

Las reacciones de funcionalización selectiva de alquenos no activados catalizadas por metales de transición son una alternativa muy atractiva y eficaz para la elaboración de compuestos químicos de gran utilidad sintética. Las vías tradicionales de funcionalización de alquenos requieren el empleo de reactivos electrófilos tales como ácidos fuertes, hidruros de boro, dihaluros o cantidades estequiométricas de metales en estados de oxidación altos para poder activar alquenos débilmente nucleófilos.

---

<sup>247</sup> (a) Lei, A.; Lu, X. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2699-2702. (b) Jacobi, P.A.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7676-7681. (c) Liu, G.; Lu, X. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3879-3882. (c) Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3230-3233. (d) Zhou, J.; Tang, W.; Guo, Y.; Ding, Y. *Chin. J. Chem.* **2009**, 27, 1733-1740.

<sup>248</sup> (a) Grigg, R.; Kilner, C.; Mariani, E.; Sridharan, V. *Synlett*, **2006**, 3021-3024. (b) Beccalli, E. M.; Bernasconi, A.; Borsini, E.; Broggini, G.; Rigamonti, M.; Zecchi, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6923-6932. (c) Alcaide, B.; Almendros, P. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2561-2576.

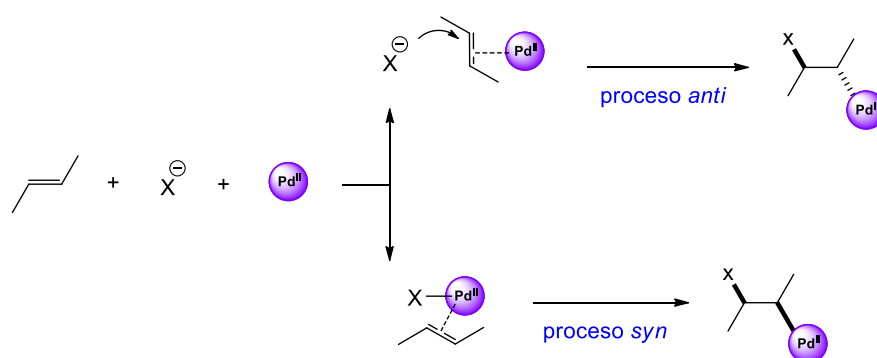
<sup>249</sup> Houlden, C. E.; Bailey, C. D.; Ford, J. C.; Gagne, M. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10066-10067.

<sup>250</sup> Piperazina: J. Nakhla, S.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3279-3282. Morfolina: Leathen, M. L.; Rosende, B. R.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5107-5110.



Las reacciones de difuncionalización de alquenos catalizadas por complejos de Pd(II) han resultado ser altamente interesantes para la construcción de nuevos enlaces C-O, C-N y C-C.<sup>218</sup>

Aunque este proceso aparentemente puede parecer sencillo, son varias las propuestas mecanísticas propuestas para esta transformación (**Figuras 5 y 6**).



**Figura 5**

Una de ellas consiste en la coordinación  $\pi$  del complejo de paladio al alqueno, seguido del ataque anti del nucleófilo al alqueno. La otra alternativa consiste en la coordinación previa entre el nucleófilo y el complejo de paladio seguido de una adición syn al alqueno. Los complejos de paladio resultantes pueden dar lugar a una gran variedad de reacciones. El complejo de alquil-paladio es tan estable que permite la adición de un segundo nucleófilo, lo que daría lugar a la segunda funcionalización del alqueno de partida.

Este proceso puede desarrollarse a partir de la reducción de la especie inicial de Pd(II) a Pd(0) la cual se reoxidaría bajo las condiciones de reacción regenerando la especie catalíticamente activa del proceso. Del mismo modo, el intermedio de alquil-Pd(II) puede oxidarse en el medio de reacción a un complejo de Pd(IV) que tras una reacción de eliminación reductora regeneraría la especie inicial de Pd(II).

<sup>218</sup> *Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011

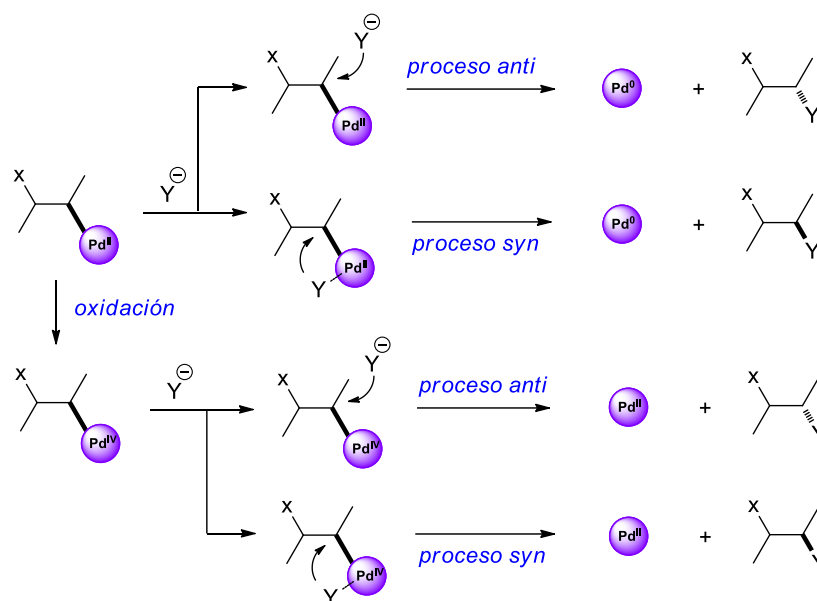


Figura 6

A continuación se describen brevemente varios tipos de funcionalización oxidante de alquenos catalizada por complejos de Pd.

### 3.2.1. Reacciones de difuncionalización 1,2- de alquenos: halogenación

Las reacciones de transformación de alquenos que involucran la formación de un nuevo enlace C-halógeno mediante vías secundarias están recogidas en los trabajos de Wacker,<sup>251</sup> en los que tras la oxidación del eteno en medio acuosos se observó que la formación del acetaldehído dependía de la concentración de iones cloruro y la cantidad de CuCl empleada ya que se obtenía como producto secundario clorhidrina. Posteriormente, este proceso fue extensamente estudiado por Henry, desarrollando la versión enantioselectiva de la síntesis de clorhidrinas mediante la catálisis por complejos quirales de Pd(II) en condiciones aeróbicas induciendo altas regio- y enantioselectividades a partir de alquenos proquirales.<sup>249,252</sup> Las reacciones de

<sup>249</sup> Houlden, C. E.; Bailey, C. D.; Ford, J. C.; Gagne, M. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10066-10067.

<sup>251</sup> Henry, P. M.; In *Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons*; Catalysis by Metal Complexes, Vol 2; Springer Science & Business Media, 1980.

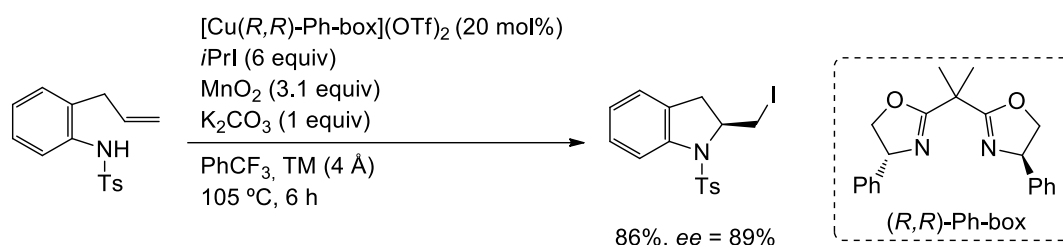
<sup>252</sup> El-Qisairi, A.; Henry, P.M. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 50-60. (b) El-Qisairi, A.K.; Qaseer, H. A.; Henry, P. M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *656*, 168-176.

halogenación de alquenos despierta un elevado interés como demuestra los estudios llevados a cabo por los grupos de Sanford y Lautens, entre otros.<sup>253</sup>

### 3.2.2. Reacciones de aminohalogenación de alquenos

Un enfoque especialmente versátil para la formación de complejos de alquil-paladio son las reacciones de aminopaladación intramoleculares. Los complejos de alquil-paladio pueden reaccionar con distintas especies halogenadas, como por ejemplo haluros de cobre, y producirse por tanto, reacciones de aminohalogenación.

La reacción de aminohalogenación de alquenos y alquinos es un método de síntesis directo de compuestos heterocíclicos nitrogenados funcionalizados.<sup>254</sup> Los haluros nitrogenados son unos intermediarios sintéticos versátiles muy utilizados en química médica y combinatoria. Como se puede ver en el **Esquema 67**, la reacción de aminohalogenación/ciclación de alquenos es una herramienta sintética muy eficaz para la formación de nuevos enlaces C-N y C-X. En este proceso se puede controlar la enantioselectividad de la reacción empleando catalizadores quirales.<sup>255</sup>



**Esquema 67**

El grupo de Michael, ha descrito reacciones de aminocloración mediante procesos de aminopaladación intramolecular seguidos de una reacción con *N*-clorosuccinimida (NCS) (**Esquema 68, Esq. 1**).<sup>256</sup> Del mismo modo, Branco, Prabhakar y colaboradores estudiaron el empleo de diferentes compuestos *N*-halogenados en este tipo de reacciones para obtener aziridinas como productos mayoritarios aunque en algunos

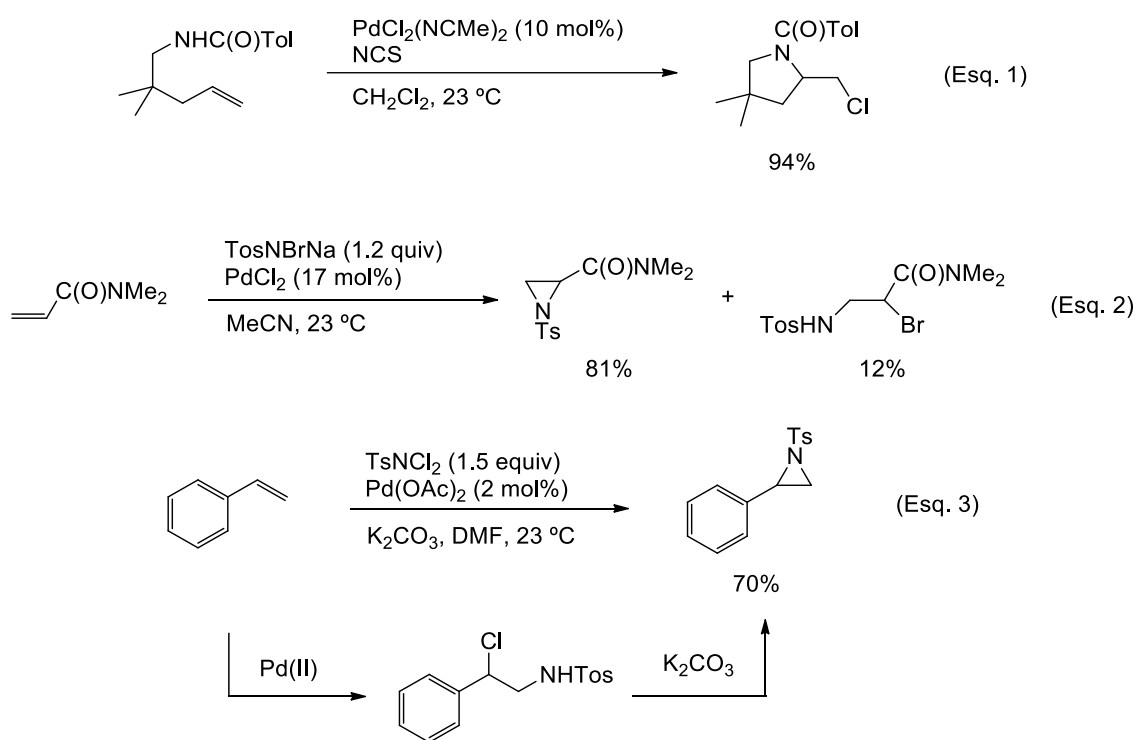
<sup>253</sup> (a) Kalyani, D.; Satterfield, A. D.; Sanford M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8419-8427. (b) Newman, S. G.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1778-1780.

<sup>254</sup> Chemler, S. R.; Bovino, M. T. *ACS Catal.* **2013**, 3, 1076-1091.

<sup>255</sup> Bovino, M. T.; Chemler, R. S. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2012**, 51, 3923-3927.

<sup>256</sup> Michael, F. E.; Cochran, B. M. *Org. Lett.* **2008**, 128, 4246-4248.

casos se observó la formación de productos de aminobromación (**Esquema 68, Esq. 2**).<sup>257</sup> Posteriormente, el grupo de Li llevó a cabo reacciones de aziridinación catalizadas por paladio utilizando *N,N*-diclorotosilamida como fuente de nitrógeno. La reacción del estireno en ausencia de base ( $K_2CO_3$ ), da lugar a la formación del producto de aminocloración como único producto, el cual, tras adicionar la base, se transforma completamente en la aziridina derivada, lo que permite a los autores determinar que la reacción que tiene lugar es un proceso de aminocloración con la consecuente formación de la aziridina promovida por la acción de la base (**Esquema 68, Esq. 3**).<sup>258</sup>



Esquema 68

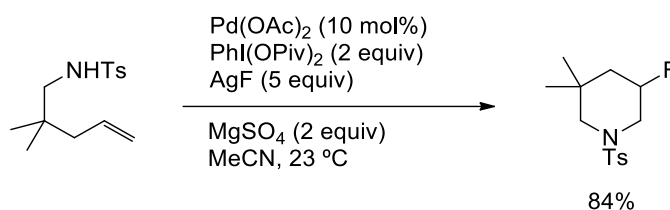
Las reacciones de aminohalogenación pueden tener lugar a partir de la formación de intermediarios de Pd(IV).<sup>259</sup> El grupo de Liu llevó a cabo la reacción de aminofluoración de alquenos a partir de una *trans*-aminopaladación intramolecular como paso inicial, con una notable selectividad *endo* del proceso (**Esquema 69**).<sup>260</sup>

<sup>257</sup> Antunes, A. M. M.; Marto, S. J. L.; Branco, P. S.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M. *Chem Commun.* **2001**, 405-406.

<sup>258</sup> Han, J.; Li, Y.; Zhi, S.; Pan, Y.; Timmons, C.; Li, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7225-7228.

<sup>259</sup> Wu, T.; Yin, G.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16354-16355.

<sup>260</sup> Minatti, M. R. Muñiz, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1142-1152.



Esquema 69

Recientemente el grupo de Wang ha desarrollado una reacción de aminofluoración intramolecular de alquenos mediante la aminociclación de *N*-yodoaminas insaturadas, generadas *in situ* a partir de sus derivados clorados o aminas precursoras.<sup>261</sup> Nevado y colaboradores también han trabajado en este campo desarrollando reacciones de aminofluoración regio- y enantioselectivas de alquenos.<sup>262</sup>

### 3.2.3. Reacciones de dialcoxilación de alquenos

Las primeras reacciones de dialcoxilación de alquenos fueron llevadas a cabo de manera independiente por Le Bras, Muzart y Sigman.<sup>263,264</sup>

Un ejemplo representativo de esta reacción se puede ver en el **Esquema 70**.<sup>265</sup> En este caso, el mecanismo general de esta reacción consiste en una reacción de oxipaladación del alqueno seguida de una pérdida rápida del Pd del intermedio de *o*-quionometano que sufre un segundo ataque nucleófilo por parte de alcóxido del medio.

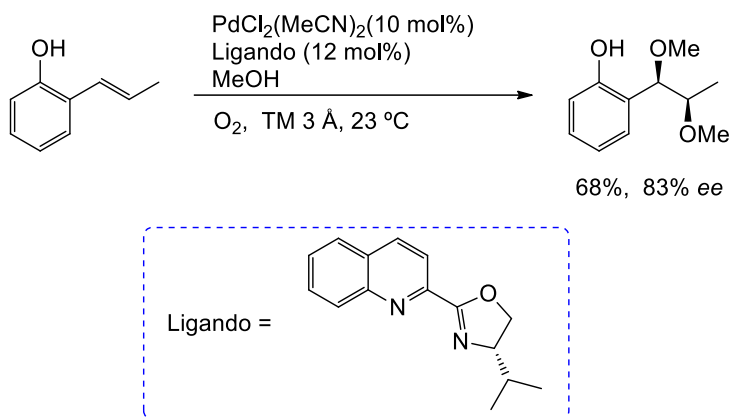
<sup>261</sup> Huang, H-T.; Lacy, T. C.; Bzachut, B.; Ortiz Jr., G. X.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1818-1821.

<sup>262</sup> Kong, W.; Feige, P.; Haro, T.; Nevado C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2469-2473.

<sup>263</sup> (a) Chevrin, C.; Le Bras, J.; Hénin, F.; Muzart, J. *Synthesis* **2005**, 2615-2618. (b) Thiery, E.; Chevrin, C.; Le Bras, J.; Harakat, D.; Muzart, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1859-1862.

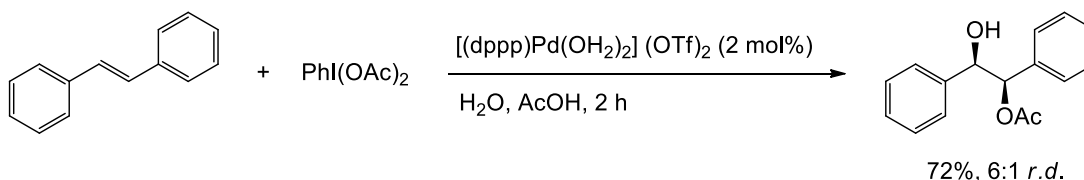
<sup>264</sup> Schultz, M. J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1460-1461.

<sup>265</sup> Zhang, Y.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3076-3077.



Esquema 70

El uso de compuestos de yodo hipervalente permite llevar a cabo la reacción de dialcoxilación de alquenos no funcionalizados (**Esquema 71**).<sup>266</sup>



Esquema 71

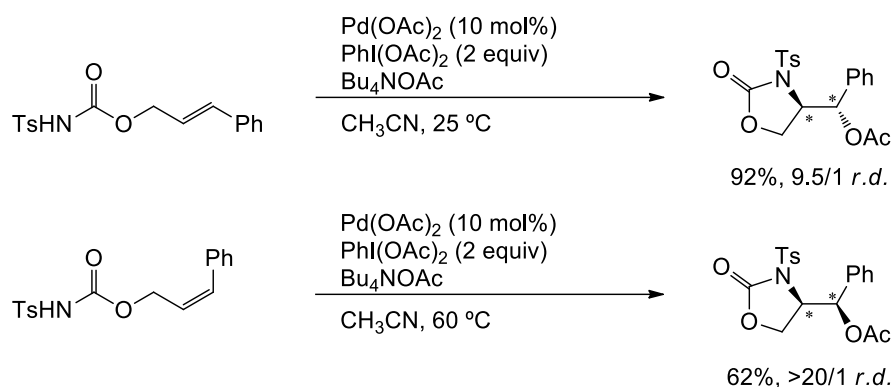
El uso de oxidantes fuertes permite oxidar las especies de Pd(II) a Pd(IV), que tras la inserción grupo acetato, se reduce de nuevo a su estado de oxidación original de Pd(II), cerrando así el ciclo catalítico.

### 3.2.4. Reacciones de aminoacetoxilación de alquenos.

En los últimos años han sido varios los trabajos que se han publicado sobre reacciones de aminoacetoxilación de alquenos, basados en la reacción de aminoacetoxilación directa de alquenos desarrollada por Sorensen (**Esquema 72**).<sup>267</sup>

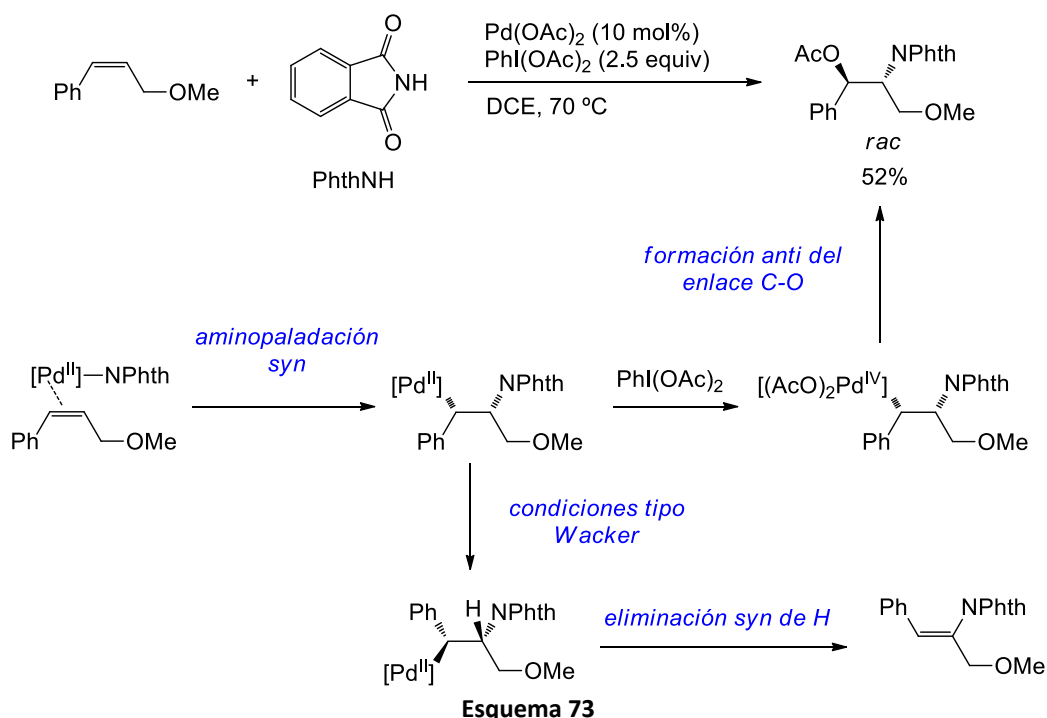
<sup>266</sup> Li, Y.; Song, D.; Dong, M. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2962-2964.

<sup>267</sup> Alexanian, E. J.; Lee, C.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7690-7691.



Esquema 72

La reacción transcurre a través de una aminopaladación inicial y requiere tosilamidas o *N*-tosilcarbamatos como compuestos nitrogenados. Stahl realizó un estudio mecanístico de este proceso debido a la estereoquímica observada en esta reacción.<sup>268</sup> Este estudio permitió determinar por ejemplo, cómo se forma el derivado de enamida a partir de una reacción tipo Wacker así como aclarar aspectos estereoquímicos en función del tipo de adición que tenga lugar en el proceso (**Esquema 73**). Estas reacciones han sido extendidas a sustratos con grupos sulfamida y guanidina, entre otros.<sup>254,269</sup>



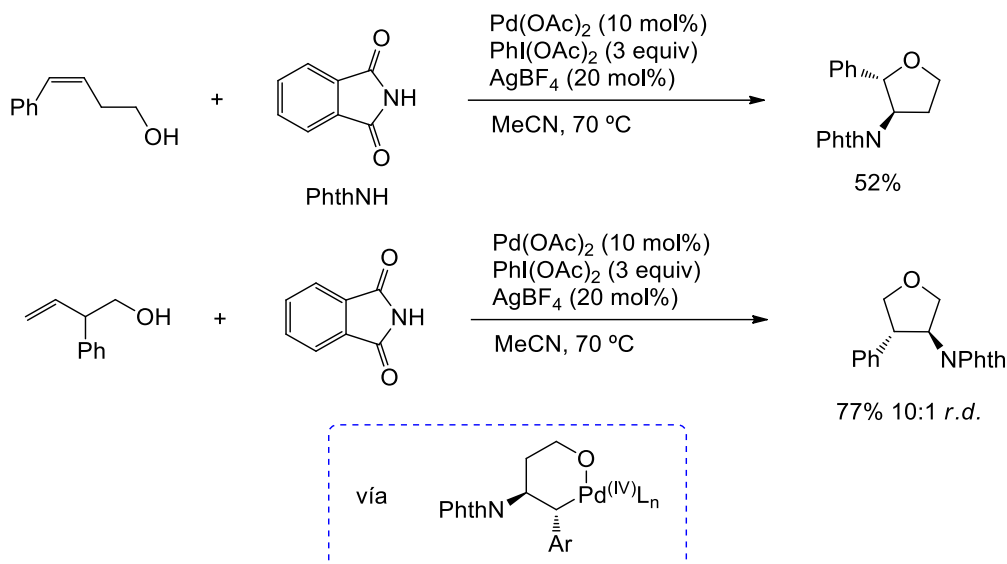
Esquema 73

<sup>268</sup> Liu, G.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7179-7181.

<sup>254</sup> Chemler, S. R.; Bovino, M. T. *ACS Catal.* **2013**, 3, 1076-1091.

<sup>269</sup> (a) Hövelmann, C. H.; Streuff, J.; Brelot, L.; Muñoz, K. *Chem. Commun.* **2008**, 2334-2336. (b) Muñoz, K.; Hövelmann, C. H.; Streuff, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 763-773.

A partir del estudio de una reacción de aminopaladación intermolecular utilizando ftalimidas como fuente de nitrógeno, Sanford propuso un proceso diferente para llevar a cabo este tipo de reacciones (**Esquema 74**).<sup>270</sup>



**Esquema 74**

En esta ocasión, la reacción comienza de nuevo con la adición *syn* propuesta por Stahl y a continuación, se produce una coordinación del alcohol seguido de una reacción de oxidación del intermedio de paladio, dando lugar a la formación de un intermedio cíclico de seis miembros de Pd(IV). Posteriormente tiene lugar una reacción de eliminación reductora *syn* que conduce a la formación de los compuestos finales con la estereoquímica indicada.

Recientemente Stahl y Muñiz han estudiado la influencia de PhI(OAc)<sub>2</sub> en la estereoselectividad del proceso de aminopaladación en la reacciones de aminoacetoxilación intermolecular de alquenos catalizadas por paladio observándose una estereoselectividad *trans* cuando se emplea el reactivo de yodo hipervalente frente a la estereoselectividad *syn* obtenida en el proceso de aminopaladación bajo condiciones aerobias.<sup>271</sup>

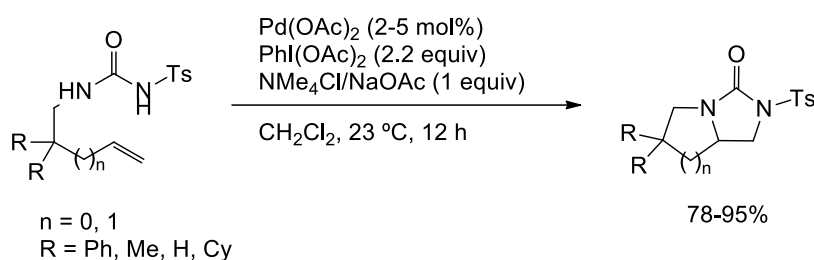
<sup>270</sup> Desai, L. V.; Sanford, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5737-5740.

<sup>271</sup> Martinez, C.; Wu, Y.; Weinstein, A. B.; Stahl, S. S.; Liu, G.; Muniz, K. J. *Org. Chem.* **2013**, 78, 6309-6315.



### 3.2.5. Reacciones de diaminación de alquenos.

Las reacciones de diaminación, por ejemplo, a partir de sustratos con dos aminas vecinales como son las ureas, son un método eficaz para transferir dos átomos de nitrógeno a alquenos. (**Esquema 75**).<sup>272</sup> Este tipo de estructuras están presentes en una gran variedad de compuestos con interés biológico y farmacéutico y también son compuestos muy útiles como ligandos en química supramolecular.



**Esquema 75**

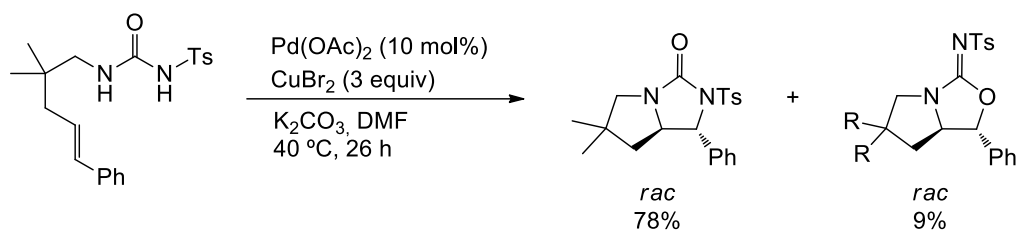
Esta reacción utiliza (diacetoxiyodo)benceno como agente oxidante que permite sintetizar productos bicíclicos nitrogenados con anillos de cinco y seis miembros. Este proceso se caracteriza por llevarse a cabo en condiciones de reacción suaves y ser viable empleando distintos complejos comerciales de Pd(II), así como con diversos compuestos de yodo hipervalente como agentes oxidantes. El proceso mecanístico por el que transcurre esta metodología está basado en la reacción de aminopaladación *syn* típica de las reacciones de aminoacetoxilación de alquenos como etapa determinante de la velocidad de la reacción, seguido de la formación *anti* del enlace C-N como segundo paso de reacción en el que se considera que la especie catalítica de Pd(II) se oxida a un complejo de Pd(IV).<sup>269b</sup>

Algunas sales de cobre pueden actuar como agentes oxidantes eficaces en las reacciones de diaminación de alquenos. (**Esquema 76 y 77**).<sup>273</sup>

<sup>269</sup> (b) Muñiz, K.; Hövelmann, C. H.; Streuff, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 763-773.

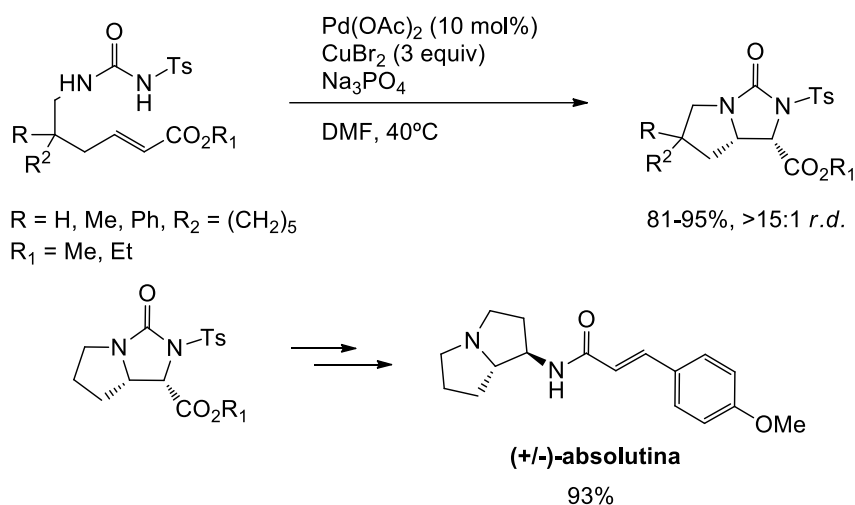
<sup>272</sup> Streuff, J.; Hövelmann, C. H.; Nieger, M.; Muñiz, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586-14587.

<sup>273</sup> (a) Muñiz, K.; Hövelmann, C. H.; Campos-Gómez, E.; Barluenga, J.; González, J. M.; Streuff, J.; Nieger, M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 776-788. (b) Muñiz, K.; Hövelmann, C. H.; Streuff, J.; Campos-Gómez, E. *Pure Appl. Chem.*, **2008**, *80*, 1089-1096. (c) Muñiz, K.; Martínez, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2168-2174.



Esquema 76

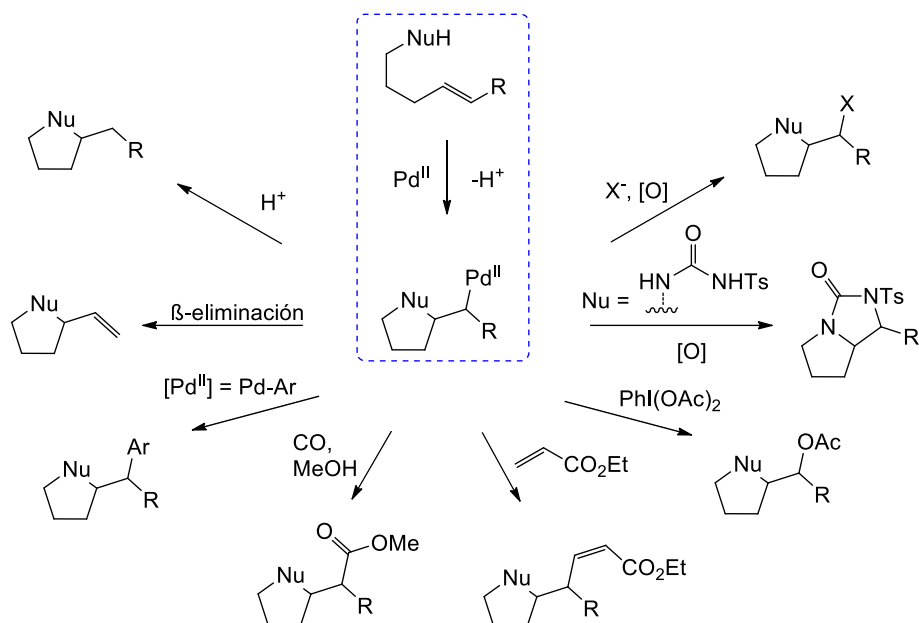
La aplicación de esta metodología ha permitido sintetizar un alcaloide natural, la (+/-)-absolutina, a través de varios pasos de reacción.<sup>117</sup>



Esquema 77

Como se ha descrito de manera general en las reacciones de difuncionalización 1,2 de alquenos, el paso clave de estos procesos consiste en la funcionalización inter- o intramolecular de los enlaces de alquil-Pd que se forman a lo largo del transcurso de estas reacciones. Los avances dentro de este campo han permitido incorporar grupos cloruro, bromuro, oxígeno y bases nucleófilas nitrogenadas en estructuras carbonadas con alquenos desactivados. El potencial sintético de estas metodologías en síntesis orgánica es obvio y el futuro se muestra brillante y prometedor dentro de este campo (Esquema 78).

<sup>117</sup> *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de. Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.



Esquema 78

#### 4. Complejos de Pd(IV) como intermedios en reacciones de formación de enlaces C-C y C-heteroátomo.

Las reacciones catalizadas por compuestos de paladio son en la actualidad, una herramienta esencial en química sintética para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo. Como se ha citado con anterioridad, un gran número de transformaciones catalizadas por Pd se utilizan diariamente para la formación de productos naturales complejos, materiales altamente funcionalizados, compuestos fluorescentes, productos farmacéuticos y una gran variedad de productos comerciales. Estos procesos normalmente involucran la formación de especies de Pd(0)/Pd(II), como ocurre por ejemplo en las reacciones de Heck, los acoplamientos de Suzuki, las reacciones de sustitución alílica, etc.<sup>117,179,274</sup>

<sup>117</sup> *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de. Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.

<sup>179</sup> Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*; John Wiley & Sons: Chichester, West Sussex, U.K., 2004.

<sup>274</sup> (a) Negishi, E.-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233-257. (b) Nicolau, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489. (c) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 355-364. (f) Trost, B. M.; Vranken, D. L. V. *Chem. Rev.* 1996, *96*, 395-422.

Los complejos de paladio se encuentran principalmente en los estados de oxidación Pd(0), Pd(II) y Pd(IV) aunque también se conocen complejos de paladio en estado de oxidación (I)<sup>275</sup> y (III).<sup>276</sup>

Las nuevas metodologías que involucran la intervención de ciclos catalíticos de Pd(II)/Pd(IV) han despertado un considerable interés dentro de la comunidad científica.<sup>277</sup> La aplicación de estos nuevos procesos resuelven muchos de los problemas que presentaba en empleo de sistemas catalíticos de Pd(0)/Pd(II). Una ventaja importante es evitar la formación de intermedios de Pd(0) que son en muchas ocasiones inestables y pueden derivar en la formación de Pd(0) amorfo, conocido como “paladio negro” con desactivación del sistema catalítico. Este hecho implicaba aumentar la carga catalítica requerida en el proceso lo que se traducía en una gran desventaja a la hora de implementar procesos catalizados por paladio en aplicaciones industriales. Los procesos catalíticos de Pd(II)/Pd(IV) favorecen el desarrollo de reacciones de eliminación reductora de intermedios de Pd(IV) a especies de Pd(II) así como reacciones de transmetalación de compuestos organometálicos a especies de Pd(IV).

Normalmente, los complejos de Pd(IV) son compuestos con una estructura octaédrica y son diamagnéticos con una configuración de spin bajo  $t_{2g}$ .<sup>278</sup> Recientemente, la identificación de complejos de Pd(III) y Pd(IV) ha permitido desarrollar una gran variedad de nuevas metodologías sintéticas tanto en catálisis homogénea como heterogénea.<sup>279</sup>

---

<sup>275</sup> (a) Sajna, K. V.; Srinivas, Venu; Kumara Swamy, K. C. *Adv. Synth. Cat.* **2010**, *352*, 3069-3081. (b) Åkerstedt, J.; Gorlov, M.; Fischer, A.; Kloo L. J. *Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1513-1517.

<sup>276</sup> (a) Deprez, N. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11234-11241. (b) Powers, D. C.; Ritter, T. *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *503*: 129-156. (c) Powers, D. C.; Lee, E.; Ariafard, A.; Sanford, M. S.; Yates, B. F.; Canty, A. J.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12002-12009. Canty, A. J.; Ariafard, A.; Sanford, M. S.; Yates, B. F. *Organometallics* **2013**, *32*, 544-555. (d) Nielsen, M. C.; Lyngvi, E.; Schoenebeck F. J. *Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1978-1985.

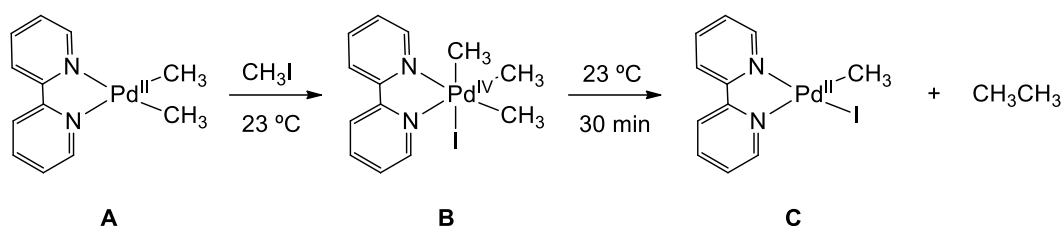
<sup>277</sup> (a) Canty, A. J.; Rodemann, T.; Ryan, J. H. *Advances in Organometallic Chemistry*; Elsevier: New York, 2008, Vol 55, p 279. (b) Canty, A. J. *Dalton Trans.* **2009**, 10409-10417. (c) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169.

<sup>278</sup> Bret, J.-M.; Castan, P.; Laurent, J.-P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 1975-1980.

<sup>279</sup> (a) Deprez, N. R.; Sanford, M. S. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1924-1935. (b) Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9412-9423. (c) Xu, L. M.; Li, B. J.; Shi, Z. J.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 712-733. (d) Sehnal, P.; Taylor, R. J. K.; Fairlamb, I. J. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 824-889. (f) Penno, D.; Estevan, F.; Fernández, E.; Hirva, P.; Lahuerta, P.; Sanaú, M.; Úbeda, M. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 2083-2094. (g) Powers, D. C.;

#### 4.1. Reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por complejos de Pd(IV)

En el año 1986, Canty y colaboradores realizaron la primera caracterización cristalográfica del complejo de Pd(IV), *fac*-[(bpy)Pd<sup>IV</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(I)], **B**, a partir de la adición oxidante de yoduro de metilo al complejo de dimetilPd(II) **A** y se demostró que esta especie de Pd(IV) podían dar lugar fácilmente a la formación de metano tras un proceso de eliminación reductora C-C (**Esquema 79**).<sup>280</sup>



**Esquema 79**

Desde entonces, se ha descrito un gran número de procesos de formación de enlaces C-C, tales como C(sp<sup>3</sup>)- C(sp<sup>3</sup>), C(sp<sup>2</sup>)- C(sp<sup>3</sup>) y C(sp<sup>2</sup>)- C(sp<sup>2</sup>), como resultado de reacciones de eliminación reductora de complejos intermedios de Pd(IV).<sup>279d</sup>

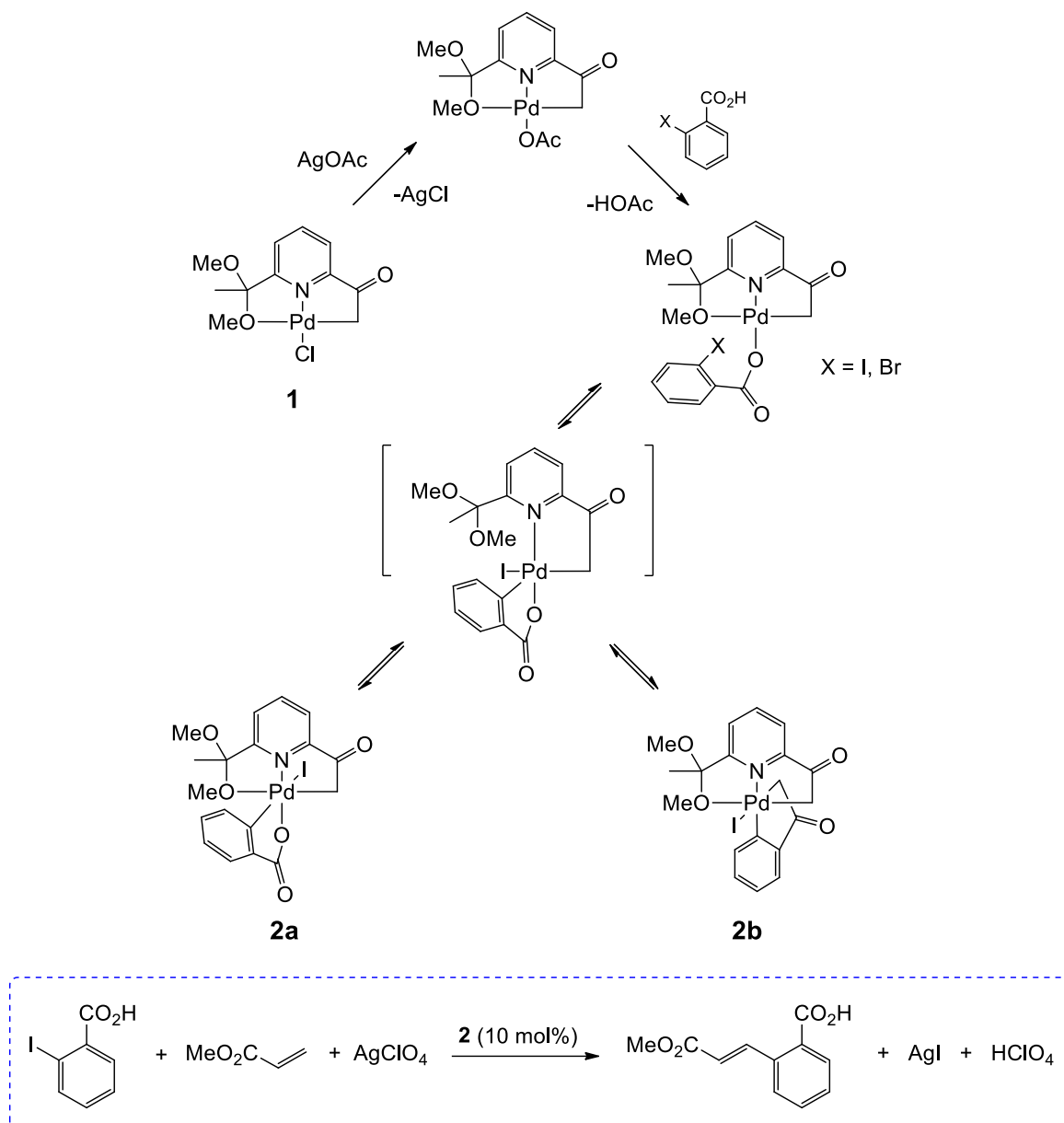
La primera adición oxidante intramolecular de haloarenos a complejos de Pd(II) fue descrita por Vicente y colaboradores<sup>281</sup> en la cual, los complejos de Pd(IV) formados pueden ser empleados como precatalizadores en reacciones de Heck para dar lugar a la formación de un nuevos enlaces C-C (**Esquema 80**).

Ritter, T. *Top. Organomet. Chem.* **2011**, 35, 129-156. (h) Hickman, A. J.; Sanford, M. S. *Nature*, **2012**, 484, 177-185.

<sup>279</sup> (d) Sehna, P.; Taylor, R. J. K.; Fairlamb, I. J. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 824-889.

<sup>280</sup> Byers, P. K.; Canty, A. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1722-1723.

<sup>281</sup> Vicente, J.; Arcas, A.; Juliá-Hernández, F.M Bautista, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6896-6899.

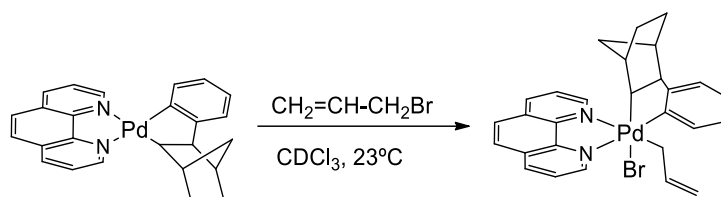


Esquema 80

Si hacemos referencia a los complejos de alilpaladio(IV),<sup>282</sup> los primeros ejemplos fueron descritos por Canty y colaboradores en 1989. Estudios sintéticos posteriores pusieron de manifiesto que las especies de alil-Pd(IV) descritas mostraban una estabilidad notable en disolución similares a compuestos análogos de Pd(II). Catellani, en estudios de adición oxidante de bromuro alílico a un metalacilo de Pd(II), consiguió

<sup>282</sup> (a) Brown, D. G.; Byers, P. K.; Canty, A. J. *Organometallics* **1990**, 9, 1231-1235. (b) Kurosawa, H.; Emoto, M.; Urabe, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 968-969. (c) Canty, a. J.; Jin, H.; Roberts, A. S.; Skelton, B. W.; Traill, P. R.; White, a. H. *Organometallics* **1995**, 14, 199-206.

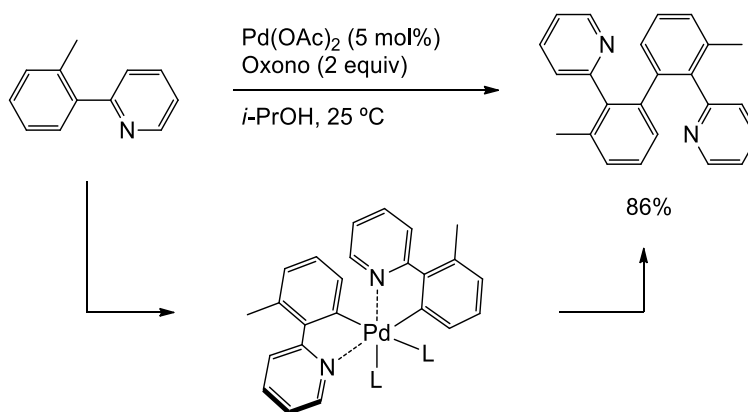
formar especies de alil-Pd(IV) que mostraban una degradación muy lenta a temperatura ambiente y que pudieron ser caracterizados a  $-20^{\circ}\text{C}$  por espectroscopia de RMN (**Esquema 81**).<sup>283</sup>



Esquema 81

Recientemente, el desarrollo de estas metodologías ha permitido sintetizar benzoxepinas y benzopiranos a partir de la reacción de bromuros alílicos con paladaciclos estables de Pd(II) a través de la formación de complejos de alil-Pd(IV), empleando para ello como ligandos auxiliares fosfinas e iminas.<sup>284</sup>

La síntesis de complejos de Pd(IV) puede llevarse a cabo mediante la oxidación química de complejos precursores de Pd(II). Sanford, describió la reacción de acoplamiento C-C de fenilpiridinas en un proceso regioselectivo que implica la oxidación de compuestos de Pd(II) a Pd(IV) utilizando oxono como agente oxidante (**Esquema 82**).<sup>285</sup> Posteriormente se descubrió que otros complejos metálicos, como por ejemplo de Pt(II), podían dar lugar a procesos de activación de enlaces C-H de arenos.<sup>286</sup>



Esquema 82

<sup>283</sup> Castellani, M.; Mann, B. E. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 390, 251-255.

<sup>284</sup> Guo, R.; Portscheller, J. L.; Day, V. W.; Malinakova, H. C. *Organometallics* **2007**, 26, 3874-3883.

<sup>285</sup> Hull, K. L.; Lanni, E. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14047-14049.

<sup>286</sup> Shilov, A. E.; Shulpin, G. B., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879-2932.

Sin embargo, se ha de tener presente que este tipo de transformaciones pueden no siempre ocurrir a través de la formación de complejos de Pd(IV) ya que como sugieren Cárdenas y Echavarren, algunos procesos de formación de enlaces C-C con grupos arilo pueden tener lugar a través de reacciones de transmetalación entre dos especies monoméricas de Pd(II).<sup>287</sup>

Actualmente se han estudiado reacciones de carbociclación para la formación de enlaces C-C mediante procesos catalizados por Pd en condiciones de reacción oxidantes. Los métodos que involucran procesos de oxidación se han convertido en una ruta eficiente y átomo-económica para la síntesis de carbo- y heterociclos.<sup>288</sup>

Los grupos de Sanford y Tse desarrollaron de manera independiente reacciones de ciclación oxidante de eninos catalizada por Pd en presencia de HOAc y una cantidad estequiométrica de PhI(OAc)<sub>2</sub>. Estos procesos conducían a la formación de ciclopropil-lactonas y lactamas fusionadas con buenos rendimientos (**Esquema 83**).<sup>289</sup>

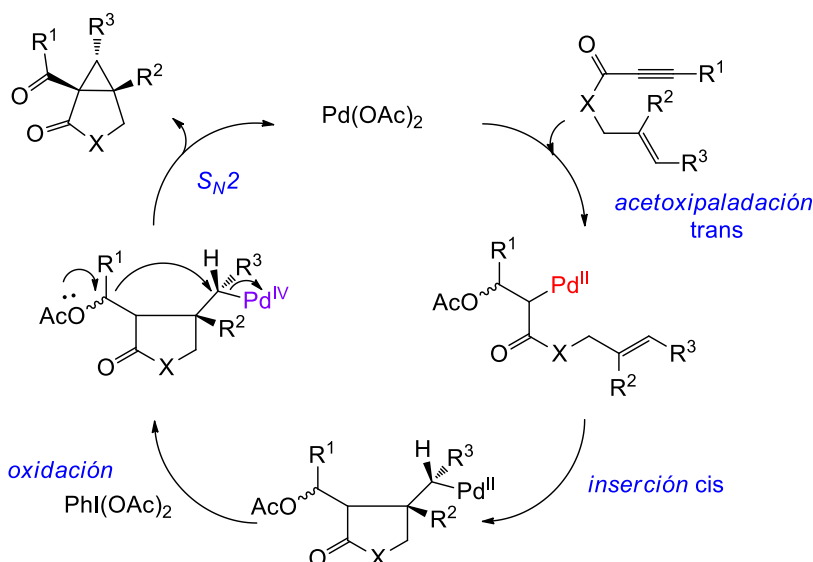
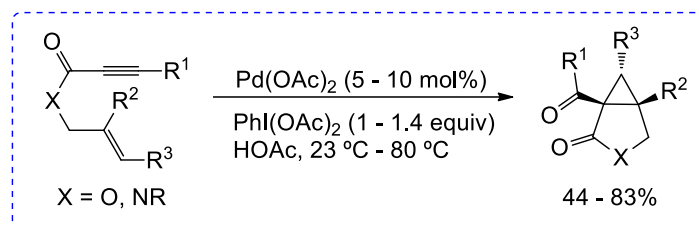
---

<sup>287</sup> Cárdenas, D. J.; Martín-Matute, B.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5033-5040.

<sup>288</sup> Deng, Y.; Persson, K. Å.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11498-11526.

<sup>289</sup> (a) Tong, X.; Beller, M.; Tse, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4906-4907. (b) Welbes, L. L.; Lyons, T. W.; Cychosz, K. A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5836-5837. (c) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3211-3221. (d) Deng, Y.; Persson, A. K. Å.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11498-11523.





Esquema 83

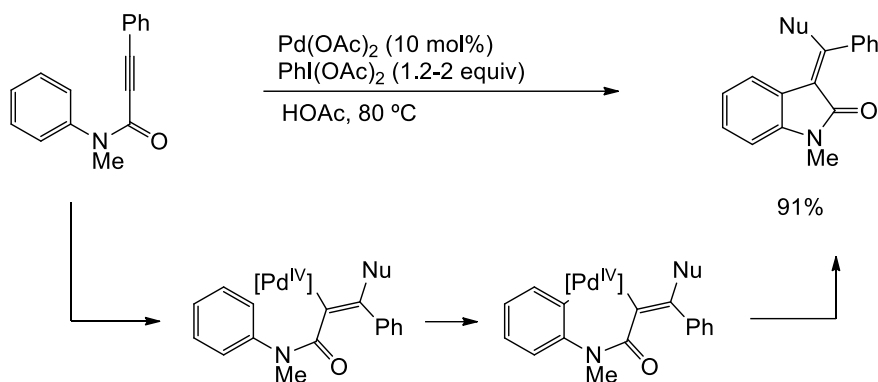
Los compuestos de yodo hipervalente son unos reactivos muy utilizados que han mostrado un gran potencial como agentes oxidantes en reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por Pd.<sup>290</sup> Sanford propone que la reacción se inicia con una acetoxipaladación *trans* del alquino, seguido de la inserción *cis* de la olefina que daría lugar a la formación del complejo de alquil-Pd(II), **A**. Posteriormente, la oxidación del complejo **A** a Pd(IV) con PhI(OAc)<sub>2</sub> y una reacción de S<sub>N</sub>2 conducen a la formación de los ciclopropanos correspondientes.

El estudio de las reacciones de carbociclación oxidativa que involucran la formación de ciclos catalíticos de Pd(II)/Pd(IV) ha permitido la formación de estructuras carbo y heterocíclicas de manera enantioselectiva mediante el empleo de ligandos adecuados según han demostrado los grupos de Sasai y Liu.<sup>291</sup>

<sup>290</sup> (a) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K. *Synthesis* **1990**, 431-447. (b) Deprez, N. R.; Sanford, M. S. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1924-1935.

<sup>237</sup> (a) Michael, F. E.; Cochran, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4246-4247.

La eficacia de los procesos sintéticos para la formación de nuevos enlaces C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>), que involucran la formación de ciclos catalíticos de Pd(II)/Pd(IV) a través de la activación de enlaces C-H, han permitido la construcción de nuevos complejos heterocíclicos (**Esquema 84**).<sup>292</sup>



**Esquema 84**

Tras una reacción de paladación del alquino con catalizadores de Pd(II), el intermedio de vinilpaladio resultante se oxidaría rápidamente a un intermedio de Pd(IV) en presencia de PhI(OAc)<sub>2</sub>. Una reacción de eliminación reductora daría lugar a las oxiindolinas derivadas y regeneraría el complejo de Pd a su estado de oxidación inicial de Pd(II). Esta reacción es general para una gran variedad de productos de partida.

Michael y colaboradores han estudiado la reacción de activación de enlaces C-H intramolecular de compuestos aromáticos a través de la catálisis con complejos de Pd(IV), por procesos de aminopaladación intramoleculares.<sup>237a</sup> Estos procesos de ciclación que involucran la activación de enlaces C-H han sido también desarrollados por Li, Zhu, Liu y Stephenson.<sup>293</sup> Gracias a la aplicación y el desarrollo de estas metodologías

<sup>291</sup> (a) Tsujihara, T.; Takanaka, K.; Onitsuka, M.; Hatanaka, H.; Sasai, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3452-3453. (b) Yin, G.; Lui, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120*, 5522-5525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5442-5445. (c) Takanaka, K.; Hashimoto, S.; Takizawa, S.; Sasai, J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1067-1070.

<sup>292</sup> (a) Rosewall, C. F.; Sibbald, P. A.; Liskin, D. V.; Michael, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9488-9489. (b) Racowski, J. M.; Ball, N. D.; Sanford, M. S. Ball, N. D.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18022-18025.

<sup>293</sup> (a) Tang, S.; Peng, Pi, S.-F.; Liang, Y.; Wang, N.-X.; Li, J.-H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1179-1182. (b) Jaegli, S.; Durfour, J.; Wei, H.; Piou, T.; Duan, X.; Vors, J.-P.; Neuville, L.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4498-4501. (c) Mu, X.; Wu, T.; Wang, H.; Guo, Y.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 878-881. (d) Matsuura, B. S.; Condie, A. G.; Buff, R. C.; Karahalil, G. J.; Stephenson, C. R. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 6320-6323.

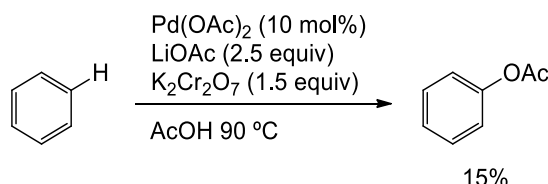
es posible la construcción de moléculas carbo- y heterocíclicas estructuralmente complejas y de elevado interés biológico.

## 4.2. Formación de enlaces C-heteroátomo

En una gran variedad de transformaciones catalizadas por Pd, entre las que podemos destacar las reacciones de funcionalización de enlaces C-H de alcanos y arenos, las reacciones de acetoxilación alílica, difuncionalización y borilación de alquenos, se han llevado a cabo el estudio de procesos de eliminación reductora de intermedios de Pd(IV) para dar lugar a la formación de enlaces C-heteroátomo.<sup>294</sup>

### 4.2.1. Formación de enlaces C-O y C-halógeno

La oxidación de complejos de Pd(II) a especies de Pd(IV), seguida de reacciones de eliminación reductora, permite la formación de nuevos enlaces C-O. En 1971 se describió este proceso llevándose a cabo la acetoxilación del benceno mediante la oxidación de Pd(OAc)<sub>2</sub> con K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (**Esquema 85**).<sup>295</sup>



**Esquema 85**

Desde entonces, se han propuesto mecanismos similares para la formación de enlaces C-chalcona empleando para ello distintos agentes oxidantes como son el K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, IOAc, peróxido de laurilo, oxono, O<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>O<sup>t</sup>Bu, entre otros.<sup>294</sup> Yoneyama y Crabtree descubrieron que el empleo de (diacetoxiyodo)benceno, PhI(OAc)<sub>2</sub> junto con catalizadores de Pd(II) daban lugar a un proceso de activación de enlaces C-H del compuesto aromático seguido de una reacción de acetoxilación.<sup>296</sup> Este hecho permitió

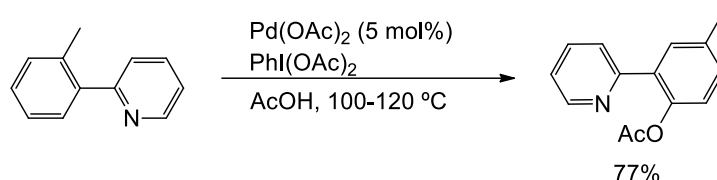
<sup>294</sup> Racowki, J. M.; Sanford, M. S. *Top. Organomet. Chem.* **2011**, 35, 61-84.

<sup>295</sup> Henry, P. M. *J. Organomet. Chem.* **1971**, 36, 1886-1889.

<sup>294</sup> Racowki, J. M.; Sanford, M. S. *Top. Organomet. Chem.* **2011**, 35, 61-84.

<sup>296</sup> (a) Yoneyama, T.; Crabtree, R. H. *J. Mol. Catal. A.* **1996**, 108, 35-40. (b) Vedernikov, A. N. *Top. Organomet. Chem.* **2010**, 31, 101-121.

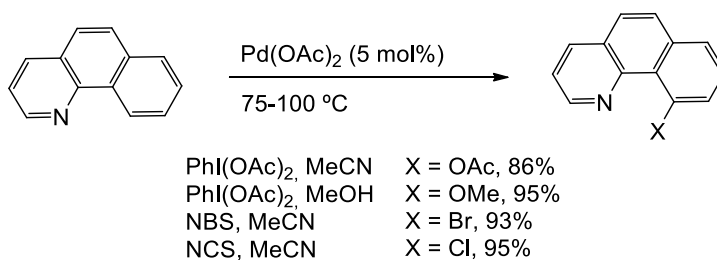
a Sanford desarrollar nuevas reacciones de funcionalización de compuestos aromáticos que transcurren a través de una reacción de carbopaladación seguido de la oxidación del paladaciclo resultante a un intermedio de Pd(IV). La formación de nuevos enlaces C-heteroátomo ocurre a través de una reacción de eliminación reductora. El empleo de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  como agente oxidante permite obtener el producto acetoxilado con una alta selectividad por la posición *orto* de una gran variedad de sustratos (**Esquema 86**).<sup>294,297</sup>



**Esquema 86**

Kalyani y Sanford demostraron que esta metodología era regioselectiva cuando aplicaron las condiciones de reacción a arenos sustituidos en la posición 3. La reacción es selectiva en favor del producto 1,2,4-trisustituido frente a su isómero 1,2,3-trisustituido.<sup>298</sup>

Esta misma aproximación fue empleada por Sanford para la formación de enlaces C-halógeno empleando oxidantes fuertes como  $\text{PhICl}_2$ , NCS, NBS, NIS, sales de piridinio, etc.<sup>299</sup> El mecanismo sintético de la reacción de halogenación catalizada por Pd es similar a la reacción de acetoxilación utilizando  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (**Esquema 87**).



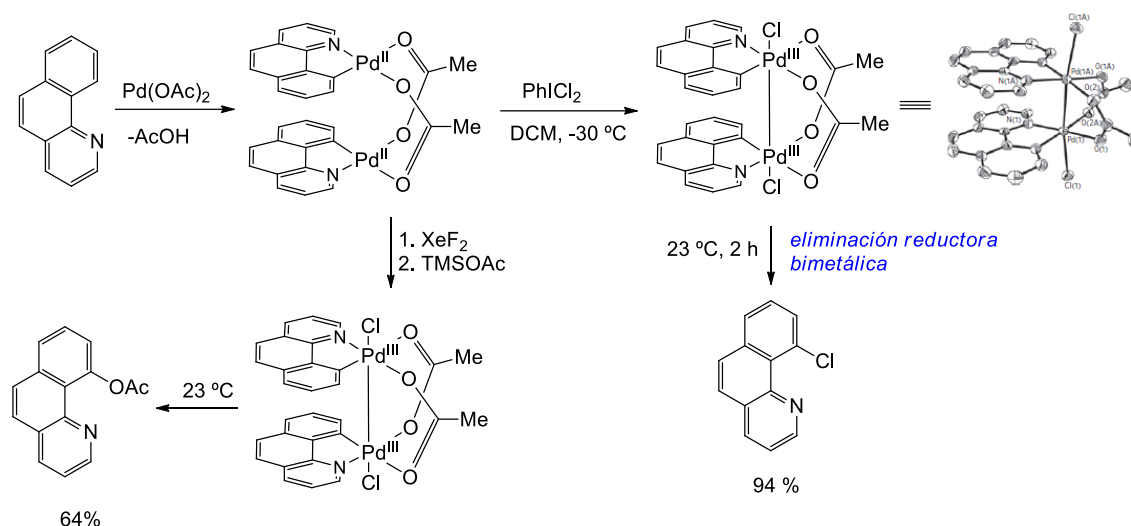
**Esquema 87**

<sup>297</sup> (a) Racowski, J. M.; Sanford, M. S. *Top. Organomet. Chem.* **2011**, 35, 61-84. (a) Maleckis, A.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6618-6625.

<sup>298</sup> Kalyani, D.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4149-4152.

<sup>299</sup> (a) Lagunas, M.-C.; Gossage, R. A.; Spek, A. L.; van Hoten, G. *Organometallics* **1998**, 17, 731-741. (b) Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2523-2526. (c) Hull, K. L.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7134-7135.

Estudios realizados por Ritter y Powers han mostrado evidencias de que algunos procesos catalizados por Pd en altos estados de oxidación pueden tener lugar a partir de la formación de complejos dímeros de paladio(III) en condiciones oxidantes de reacción (**Esquema 88**).<sup>300</sup>



**Esquema 88**

Es importante mencionar que con anterioridad, Sanford describió la formación de dímeros de Pt(III) con puentes de acetato en el estudio de acetoxilaciones de enlaces C-H en AcOH.<sup>301</sup>

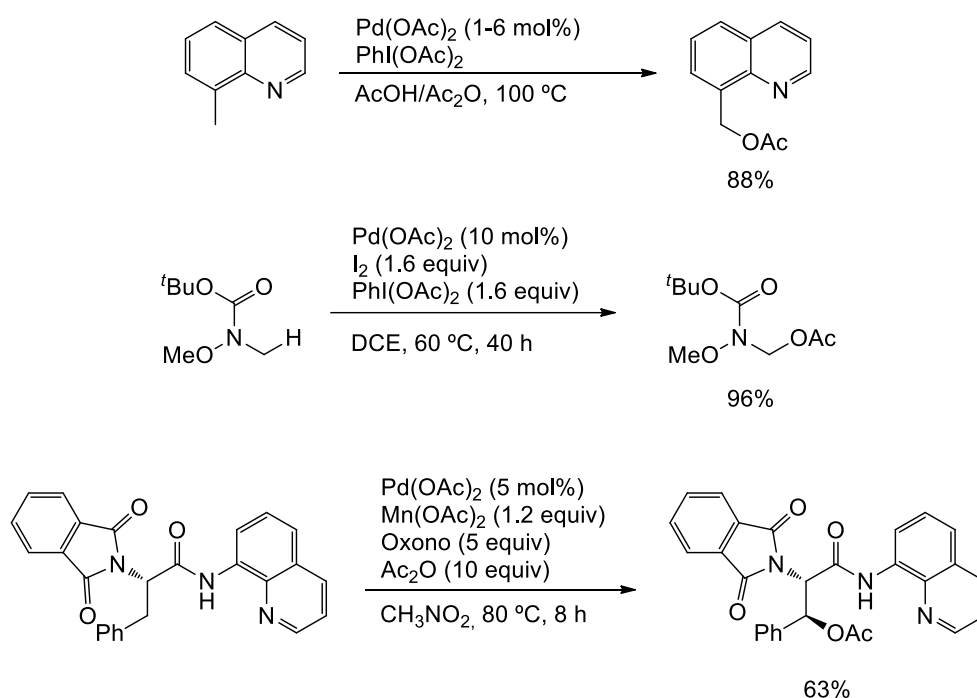
Recientemente, nuestro grupo de investigación ha desarrollado una nueva metodología para llevar a cabo reacciones de acetoxilación de enlaces C-H de arenos que involucran la formación de ciclos catalíticos de Pd(II)/Pd(IV), empleando para ello ligandos NHC y PhI(OAc)<sub>2</sub> como agente oxidante en la reacción.<sup>302</sup>

<sup>300</sup> (a) Powers, D. C.; Ritter, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 302-309. (b) Powers, D. C.; Geibel, M. A. L.; Klein, J. E. M. E. N.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17050-17051.

<sup>301</sup> Dick, A. R.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. *Organometallics* **2005**, *24*, 482-485.

<sup>302</sup> Tato, F.; García-Domínguez, A.; Cárdenas, D. J. *Organometallics* **2013**, *32*, 7487-7494.

Los grupos de Sanford,<sup>303</sup> Yu<sup>304</sup> y Corey<sup>305</sup> han estudiado la formación de enlaces C-O como resultado de procesos de activación de enlaces C-H de sustratos alifáticos bajo condiciones de reacción oxidantes (**Esquema 89**). Szabó ha descrito la formación de nuevos enlaces C-O a través de reacciones de acetoxilación de compuestos alílicos.<sup>306</sup>



Esquema 89

La introducción de átomos de flúor a través del empleo de sistemas catalíticos de Pd(II)/Pd(IV) es posible tal y como demostraron por primera vez Vigalok y colaboradores utilizando  $\text{XeF}_2$  como fuente de átomos de flúor.<sup>307</sup> Esta metodología es una alternativa sintética muy útil a las reacciones catalizadas por sistemas de Pd(0)/Pd(II) con los que poder desarrollar esta transformación resultaba altamente complicado.<sup>308</sup> Ritter y colaboradores llevaron a cabo la transformación de ácidos arilborónicos en fluoruros de arilo a través de la reacción estequiométrica entre complejos de arilpaladio y

<sup>303</sup> Kalberer, E. W.; Whitfield, S. R.; Sanford, M. S. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2006**, 251, 108-113.

<sup>304</sup> (a) Wang, D-H.; Hao, X-S.; Wu, D-F.; Yu, J-Q. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3387-3390. (b) Giri, R.; Chen, X.; Yu, J-Q. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2150-2153.

<sup>305</sup> Reddy, B. V. S.; Reddy, L. R.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3391-3394.

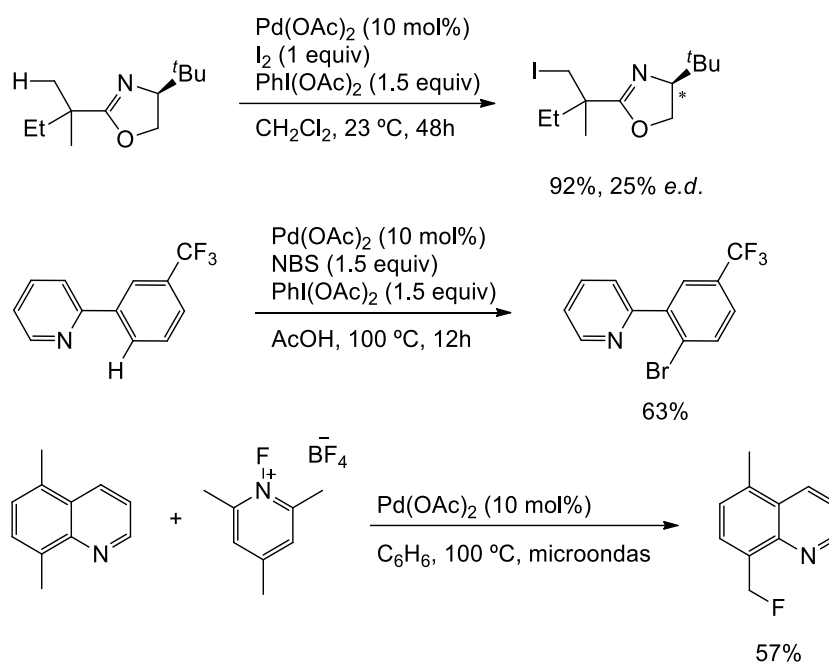
<sup>306</sup> Pilarski, L. T.; Selander, N.; Böse, D.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5518-5521.

<sup>307</sup> Yahav, A.; Goldberg, I.; Vigalok, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13634-13635.

<sup>308</sup> (a) Furuya, T.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10060-10061. (b) Ball, N. D.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3796-3797. (c) Ball, N. D.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10974-10983.

Selectfluor.<sup>309</sup> Del mismo modo, observaron que compuestos de arilpaladio(IV) mono- y difluorados podían dar lugar a la formación de enlaces C-F en condiciones térmicas.<sup>310</sup>

En los últimos 20 años, han sido muchos los avances en las reacciones de halogenación que involucran la formación de ciclos catalíticos de Pd(II)/Pd(III o IV) y el empleo de agentes oxidantes, y entre ellos, se deben destacar los procesos de activación de enlaces C-H (**Esquema 90**).<sup>311</sup>



Esquema 90

#### 4.2.2. Formación de enlaces C-B y C-N.

La borilación selectiva de enlaces C-H catalizada por metales de transición constituye un campo importante en la química orgánica moderna. Los organoboranos, tal y como se ha citado en la **sección 1** de este apartado de *Introducción*, son una clase de reactivos orgánicos de gran potencial debido a su estabilidad frente a la oxidación atmosférica y su capacidad de ser empleados como sintones en una amplia variedad de

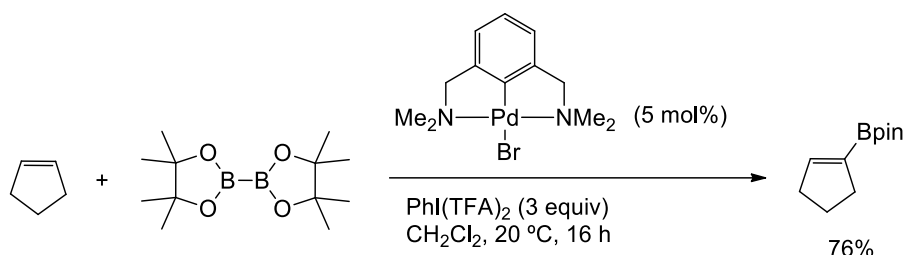
<sup>309</sup> Furuya, T.; Kaiser, H. M.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5993-5996.

<sup>310</sup> (a) Furuya, T.; Ritter, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10060-10061. (b) Ball, N. D.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2878-2879.

<sup>311</sup> Enlaces C-F: (a) Li, Y.; Wu, Y.; Li, G.-S.; Wang, Xi-S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1412-1418. (b) Wang, X.; Mei, T. S.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7520-7521. Enlaces C-I: (c) Giri, R.; Chen, X.; Hao, X. S.; Li, J. J.; Liang, J.; Fan, Z. P.; Yu, J. Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3502-3505. Enlaces C-Br: (d) Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11483-11498.

transformaciones sintéticas que conducen a la formación de nuevos enlaces C-C y C-heteroátomo.

Szabó desarrolló la borilación selectiva de enlaces C-H de alquenos mediante la utilización de complejos pinza de Pd(II) y el empleo de  $\text{PhI}(\text{TFA})_2$  como agente oxidante (**Esquema 91**).<sup>89b,312</sup>



**Esquema 91**

El proceso tendría lugar a partir de la oxidación del catalizador a una especie de Pd(IV) seguido de una reacción de transmetalación con el bis(pinacolato)diboro para dar lugar a la formación de un complejo de borilpaladio(IV). Este complejo de Pd(IV) reacciona con el sustrato insaturado para dar lugar finalmente al producto borilado. La oxidación de los complejos pinza NCN de Pd(II) por compuestos de yodo hipervalente fue estudiada con anterioridad por van Koten y Canty.<sup>313</sup>

El desarrollo de nuevos procesos que impliquen la formación de complejos de Pd(IV) pueden suponer una alternativa a la catálisis que emplea complejos de Rh, Ir, etc. Szabó llevó a cabo las mismas reacciones de borilación de alquenos con complejos de Ir(III), en un proceso análogo a la reacción que emplea los complejos de Pd(IV) formados por la oxidación de catalizadores de Pd(II).<sup>314</sup>

<sup>89</sup> (b) Selander, N.; Willy, B.; Szabó, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4051-4053.

<sup>312</sup> C–C, C–O, and C–B Bond Formation by Pincer Complexes Including Asymmetric Catalysis, in *Pincer and Pincer-Type Complexes: Applications in Organic Synthesis and Catalysis*; Szabó, K. J.; Wendt, O. F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2014.

<sup>313</sup> Lagunas, M. C.; Gossage, R. A.; Spek, A. L.; v. Koten, G.; *Organometallics* **1998**, *17*, 731-741. (b) Canty, A. J. *Dalton Trans.* **2009**, 10409-10417. (c) Canty, A. J.; Rodemann, T.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Organometallics* **2006**, *25*, 3996-4001.

<sup>272</sup> Streuff, J.; Hövelmann, C. H.; Nieger, M.; Muñiz, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586-14587.

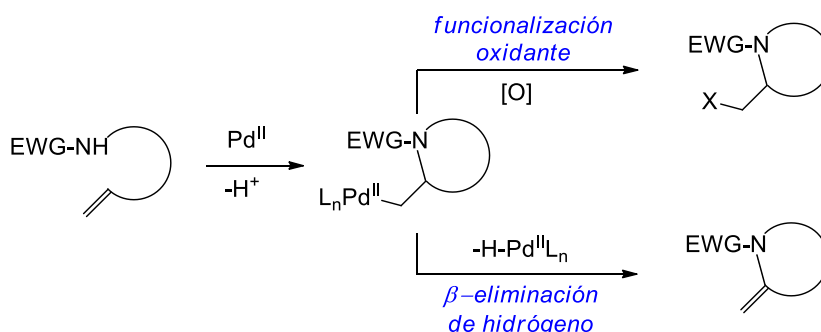
<sup>279</sup> (d) Sehnal, P.; Taylor, R. J. K.; Fairlamb, I. J. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 824-889.

<sup>314</sup> Olsson V. J.; Szabó, K. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7715-7723.



Como se ha citado en las secciones **3.2.4** y **3.2.5** de este apartado de *Introducción*, la formación de enlaces C-N es posible a través de metodologías sintéticas que empleen sistemas catalíticos de Pd(II)/Pd(IV). La combinación de reacciones de aminación de alquenos con ciclos catalíticos de Pd(II)/Pd(IV) fue descrita por primera vez por Sorensen<sup>315</sup> y Muñiz.<sup>279d,272</sup>

Las especies de Pd(II) formadas, generadas tras una reacción de aminopaladación intramolecular, se pueden oxidar dando lugar a intermedios de Pd(IV), los cuales tras un proceso de eliminación reductora conducen a la formación de los productos difuncionalizados (**Esquema 92**).



**Esquema 92**

Gaunt y colaboradores han desarrollado la formación catalítica intramolecular de enlaces C<sub>Arilo</sub>-N para la síntesis de carbazoles.<sup>316</sup> Esta reacción es una variación del acoplamiento C-N desarrollado por Buchwald-Hartwig.<sup>317</sup>

En resumen, las metodologías basadas en el empleo de condiciones de reacción oxidantes que involucran la formación de ciclos catalíticos de Pd(II)/Pd(IV) son un importante descubrimiento que permite llevar a cabo nuevos procesos sintéticos y diversas transformaciones, la mayor parte de ellas apoyadas por estudios mecanísticos y evidencias experimentales. Como se ha podido observar en este apartado de

<sup>315</sup> Alexanian, E. J.; Lee, C.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7690-7691.

<sup>316</sup> Jordan-Hore, J. A.; Johansson, C. C. C.; Gulias, M.; Beck, E. M.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16184-16186.

<sup>317</sup> (a) Tsang, W. C. P.; Munday, R. H.; Brasche, M. G.; Zheng, N.; Buchwald, S.L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7603-7610. (b) Murci, A.R.; Buchwald, S. L.; *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 133-209. (c) Hartwig, J. F.; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154-2177.

*Introducción*, estudios independientes descritos por Canty, Castellani, Echavarren, Milstein, Ritter, Muñiz, Szabó y Sanford son especialmente destacables al respecto.

## ***OBJETIVOS***



## Objetivos

Debido al gran interés que suscita el empleo de los derivados de los ácidos borónicos como intermedios sintéticos de reacción gracias a sus excepcionales propiedades, existe una notable demanda por el desarrollo de nuevos métodos de preparación de compuestos borilados que transcurran a través de reacciones suaves y eficientes. Estas nuevas metodologías permitirían la preparación de moléculas más elaboradas y funcionales bajo condiciones de reacción respetuosas con el medio ambiente.

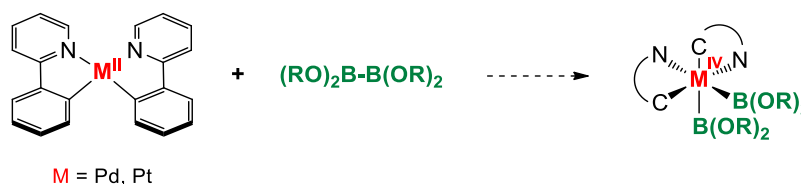
Por otro lado, las reacciones de difuncionalización de alquenos se han convertido en una estrategia sintética muy útil para la formación de nuevos enlaces C-C, C-O y C-N. Si estas metodologías incluyesen procesos de ciclación de especies poliinsaturadas con altos niveles de selectividad y economía atómica, darían lugar a la formación de nuevos enlaces C-C y C-heteroátomo en estructuras cíclicas, imprescindibles hoy en día para la síntesis de moléculas orgánicas complejas.

Asimismo, el uso de complejos de paladio como catalizadores permite llevar a cabo, en una única operación sintética, acoplamientos altamente convergentes que permiten la formación de varios enlaces y/o estereocentros. La identificación de complejos de Pd(IV) ha permitido desarrollar una gran variedad de nuevas metodologías sintéticas potencialmente interesantes que involucran la formación de ciclos catalíticos Pd(II)/Pd(IV) para la formación de nuevos enlaces C-C, C-N, entre otros. Si estas metodologías se combinan con el empleo de compuestos orgánicos que permitan la posterior funcionalización de los productos resultantes, como pueden ser los organoboranos, se podría conseguir el desarrollo de nuevas reacciones con un importante interés sintético y un futuro prometedor.

Este conjunto de circunstancias es el que ha conducido a plantear los siguientes objetivos de la presente tesis doctoral.

1. Inicialmente se diseñó la preparación de una serie de complejos ciclotmetalados de Pd(II) y Pt(II) ricos en electrones, para continuar con el estudio de su comportamiento frente a distintos organoboranos con el fin de conseguir la

activación catalítica de los enlaces B-B, mediante la formación de los correspondientes complejos de Pd y Pt en estado de oxidación (IV). Los complejos resultantes podrían emplearse para la activación de enlaces C-H de alcanos y arenos con su consiguiente funcionalización (**Esquema 93**).



Esquema 93

2. Con la intención de poder desarrollar nuevos procesos de formación de enlaces C-C/C-B y C-N/C-B en una única operación sintética, se planteó como siguiente objetivo de esta tesis doctoral el desarrollo de nuevas reacciones de ciclación borilativa de sistemas poliinsaturados diferentemente sustituidos como son los 1,5-eninos, dieninos, endiinos, y aminas olefínicas, a partir de la aplicación de la nueva metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación (**Esquema 94**) para la preparación de compuesto borilados más elaborados (**Figura 7**). De esta manera se podrían obtener compuestos cíclicos que presentan un elevado interés sintético, ya que gran parte de los productos que se sintetizan en la industria o que se encuentran presentes en la naturaleza contienen carbociclos y heterociclos como esqueletos básicos de sus estructuras.

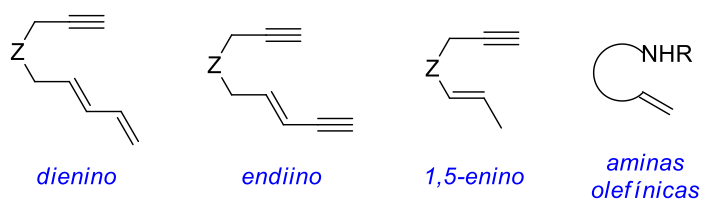
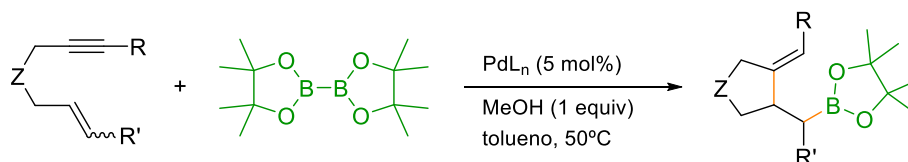


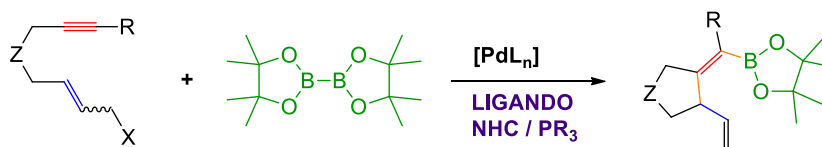
Figura 7



Esquema 94

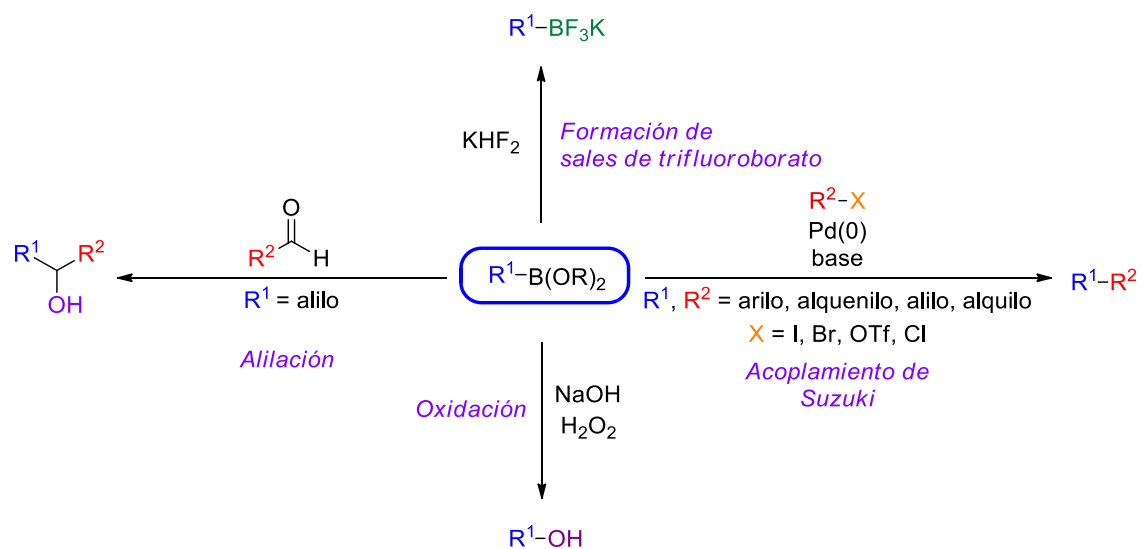
Estas condiciones de reacción implican el uso de catalizadores de paladio y bis(pinacolato)diboro como agente de borilación.

- Con el fin de conseguir ampliar la riqueza estructural de las especies boriladas sintetizadas en nuestro grupo de investigación, hasta ahora limitadas a la preparación de alil- y alquilboronatos, como tercer y último objetivo de esta tesis doctoral, se planteó el estudio de la formación de alquenilboronatos y mediante reacciones de carboboración catalizadas por paladio de 1,6-eninos diferentemente sustituidos (**Esquema 95**).



Esquema 95

Aprovechando el potencial sintético que ofrecen los compuestos de boro, se consideró la posibilidad llevar a cabo la funcionalización de los compuestos borilados obtenidos según los procesos descritos en los apartados anteriores mediante reacciones de oxidación, formación de sales de trifluoroborato, alilaciones con aldehídos y acoplamientos de Suzuki (**Esquema 96**).



Esquema 96



## ***RESULTADOS Y DISCUSION***



## Resultados y discusión

### 1. Reactividad de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) con enlaces B-B

El desarrollo de nuevos métodos de funcionalización de enlaces C-H en condiciones de reacción suaves a la vez que generales y selectivas, representa hoy en día un gran desafío en el campo de la química orgánica debido a que estas transformaciones suponen una alternativa a enfoques retrosintéticos clásicos para la síntesis de moléculas complejas.

Existe una gran variedad de ejemplos de reacciones de activación de enlaces C-H catalizadas por metales de transición como pueden ser el Pd, Ru, Fe, W, Rh, Ir.<sup>318</sup> En este sentido, nuestro interés se centró en el destacado papel que juegan los compuestos borilados en reacciones de activación de enlaces C-H alifáticos o aromáticos susceptibles de ser catalizadas por complejos de metales de transición.<sup>319</sup>

Generalmente, las especies que activan el enlace C-H son complejos boril-metal en estados de oxidación altos. Estos complejos muestran además, unas características peculiares. Pueden ser complejos con un fuerte carácter dador, ya que presentan un fragmento aniónico  $BR_2$  y por tanto una fuerte basicidad  $\sigma$ . A su vez, el orbital  $p$  vacío del átomo de boro le permite a éste recibir cierta retrodonación por parte del metal (Figura 8).

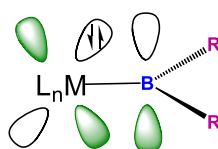


Figura 8

<sup>318</sup> (a) *Activation and functionalization of C-H bonds*; Goldberg, K. I.; Goldman, A. S., Eds.; ACS Symposium Series 885, 2004. (b) Ding, K.; Dai, L-X. In *Transition Metal-Catalyzed C-H Functionalization: Synthetically Enabling Reactions for Building Molecular Complexity*; Ding, K., Dai, L-X., Eds.; Organic Chemistry - Breakthroughs and Perspectives: Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2012; pp 279-333.

<sup>319</sup> (a) *Alkane C-H Activation by Single-Site Metal Catalysis*; Pérez, P. J., Eds.; *Catalysis by Metal Complexes* 38; Springer, New York, 2012; pp 73-111. (b) Fernandez-Salas, J. A.; Manzini, S.; Piola, L.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6782-6784.

En particular, se llevó a cabo el estudio de complejos de Pd(II) y Pt(II) con ligandos fenilpiridina doblemente ciclometalados (**Figura 9**). Las fenilpiridinas son ligandos aniónicos, isoelectrónicos a las 2-2'-bipiridinas (bpy). Los complejos con ligandos fenilpiridina tienen una carga positiva menos por ligando en comparación con los complejos que presentan ligandos bpy. Las fenilpiridinas presentan una basicidad mayor pero un menor carácter aceptor  $\pi$  que los ligandos bpy y estabilizan metales en estados de oxidación altos, así como intermedios altamente electrófilos, por lo que pueden dar lugar a reacciones de adición oxidante.<sup>320</sup>

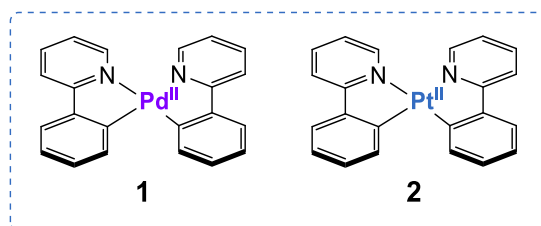


Figura 9

Los grupos de investigación de Sanford, Ritter y Dutton han realizado un amplio estudio sobre reacciones de oxidación de complejos de Pd(II) y Pt(II) con ligandos doblemente ciclometalados que involucran la formación de complejos de Pd y Pt en estado de oxidación (III) y (IV).<sup>279, 321</sup>

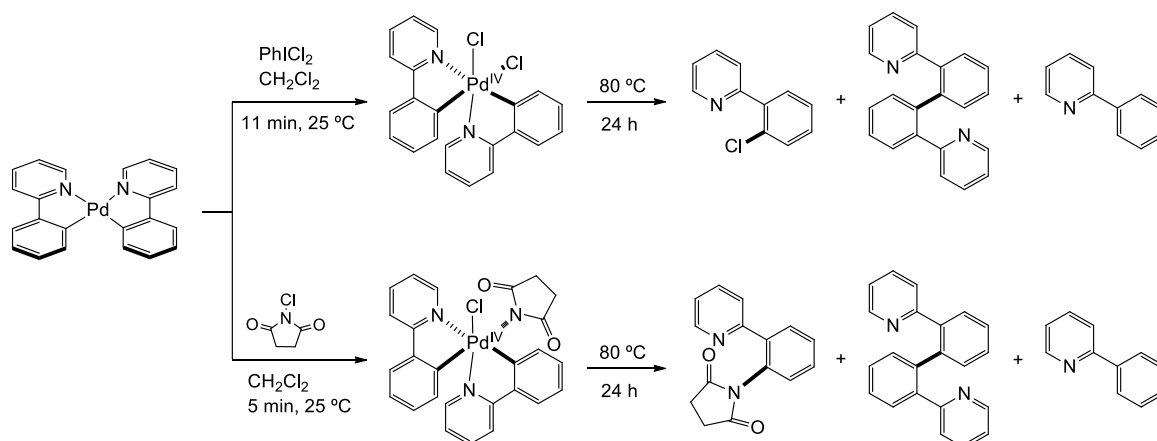
En el **Esquema 97** se puede ver reacciones de halogenación mediante la adición oxidante de NCS y  $\text{PhICl}_2$  a complejos de Pd(II) con ligandos fenilpiridina doblemente ciclometalados que dan lugar a la formación de especies de Pd(IV).<sup>322</sup> De hecho, se ha conseguido aislar algunos complejos de Pd(IV) que presentan una estabilidad notable (descomposición menor del 5% tras dos semanas en disolución a temperatura ambiente). Una posterior reacción de eliminación reductora no regioselectiva de los complejos de Pd oxidados proporciona la mezcla de los productos indicados.

<sup>279</sup> (b) Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9412-9423.

<sup>320</sup> Chassot, L.; Mueller, E.; Von Zelewsky, A. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 4249-4253

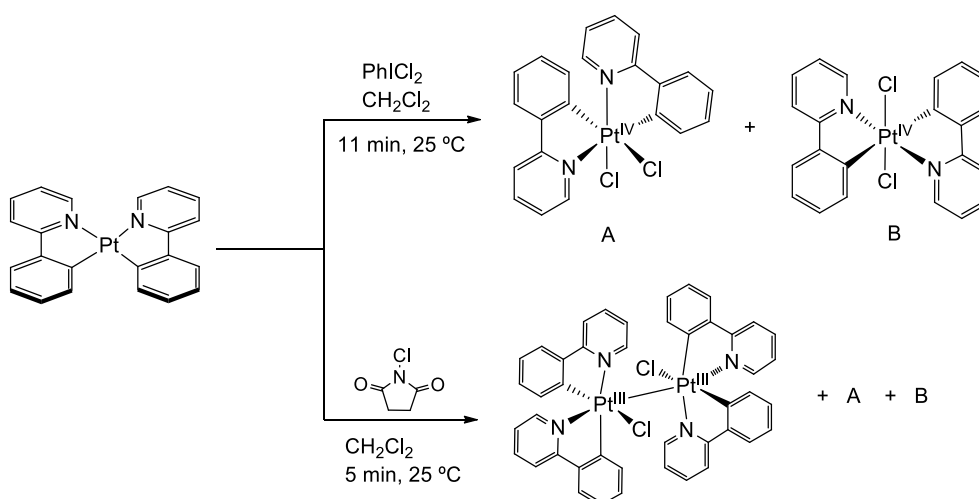
<sup>321</sup> (a) Racowski, J. M.; Ball, N. D.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18022-18025. (b) Lee, E.; Kamlet, A. S.; Powers, D. C.; Neumann, C. N.; Boursalian, G. B.; Furuya, T.; Choi, D. C.; Hooker, J. M.; Ritter, T. *Science* **2011**, 334, 639-642. (c) Corbo, R.; Georgiou, D. C.; Wilson, D. J. D.; Dutton, J. L. *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 1690-1698.

<sup>322</sup> Whitfield, S. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15142-15143.



Esquema 97

El grupo de Sanford también estudió reacciones de adición oxidante de NCS y  $\text{PhICl}_2$  a complejos análogos de  $\text{Pt(II)}$  (**Esquema 98**).<sup>323</sup>



Esquema 98

En este caso, la reacción con NCS conduce a la formación de una mezcla de isómeros de  $\text{Pt}^{\text{IV}}\text{Cl}_2(\text{Phpy})_2$  (complejos A y B) y un dímero de  $\text{Pt(III)}$ ,  $[(\text{Phpy})_2(\text{Cl})\text{Pt}^{\text{III}}]_2$ , cuyas proporciones varían en función del tiempo de reacción, la concentración y la presencia o ausencia de luz.

La adición de reactivos de yodo hipervalente como  $\text{PhICl}_2$ , conduce a la formación de mezclas de isómeros de complejos de  $\text{Pt(IV)}$ , complejos A y B.

<sup>323</sup> Whitfield, S. R.; Sanford, M. S. *Organometallics* **2008**, 27, 1683-1689.

Teniendo en cuenta los precedentes sobre reacciones catalizadas por Pd que involucran ciclos catalíticos Pd(II)-Pd(IV) (descritos en la **sección 4** del apartado de *Introducción* de esta tesis doctoral) y admitiendo la posibilidad de que los complejos de Pt(II) pudieran reaccionar con boronatos para generar complejos de Pt(IV), isoelectrónicos a los complejos de Ir(III) descritos que reaccionan con alcanos,<sup>314,324</sup> nuestra atención se centró en el estudio y la preparación de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) ricos en electrones, para continuar con el análisis de su comportamiento frente a distintos organoboranos con el fin de conseguir la activación catalítica de los enlaces B-B, mediante la formación de los correspondientes complejos de Pd y Pt en estado de oxidación (IV). Los complejos resultantes podrían emplearse para la activación de enlaces C-H de alcanos y arenos como propuesta alternativa a la catálisis que emplea Rh, Ir, Ru, etc.

### 1.1. Estudio computacional de la reactividad de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) frente a derivados de boro.

Paralelamente al trabajo experimental se llevó a cabo un estudio computacional que permitiese arrojar datos teóricos para la comprensión más profunda de los procesos objeto de nuestra investigación. El estudio de adición oxidante y metátesis de enlaces B-H y B-B a los complejos de Pd(II) **1** y Pt(II) **2** (**Figura 9**) se realizó a nivel DFT en fase gas, empleado el funcional de densidad híbrido B3LYP. Para los átomos de C, H, y O se usaron las funciones de base 6-31G(d). Para el átomo de Pd se empleó la base LANL2DZ.

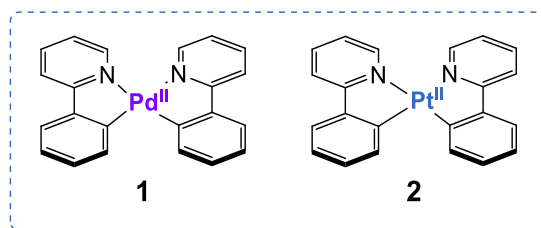


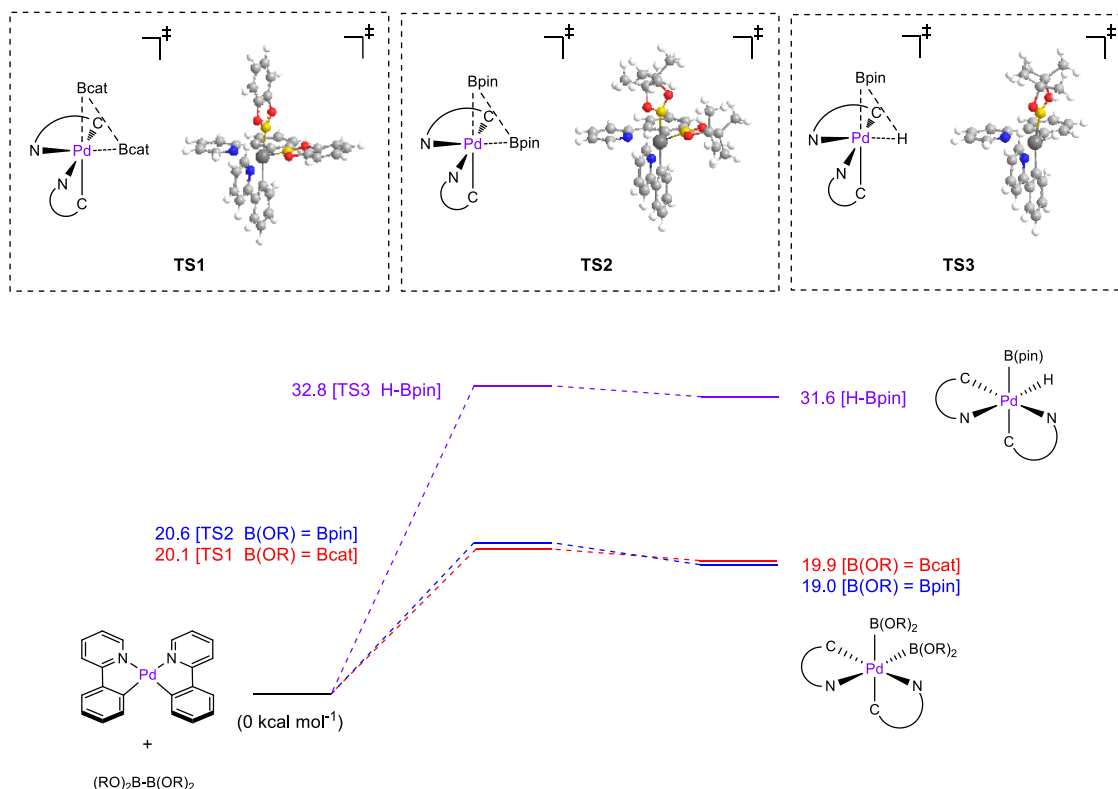
Figura 9

<sup>314</sup> Olsson V. J.; Szabó, K. J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7715-7723.

<sup>324</sup> Iverson, C. N.; Smith, A. M. R. III *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7696-7697.

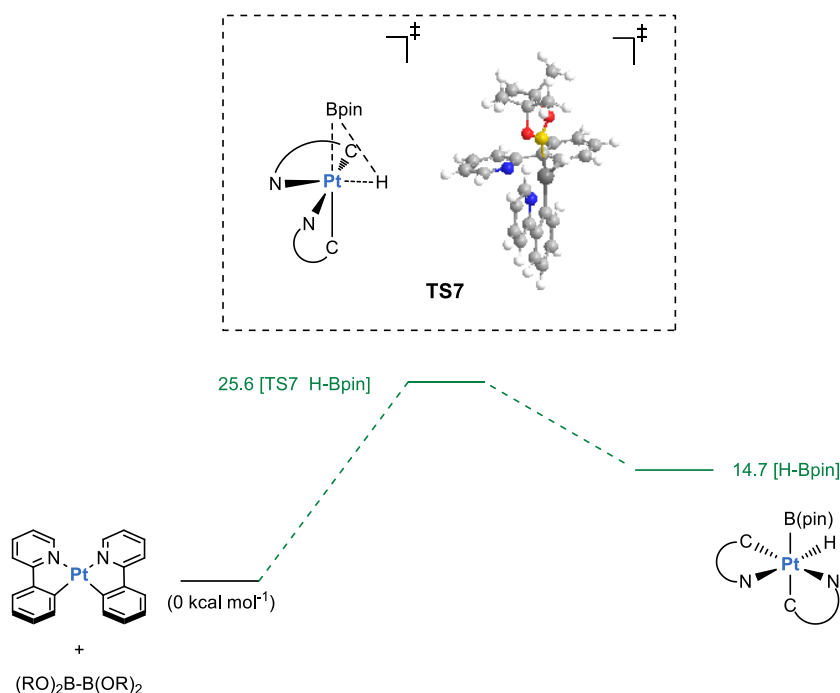
Estudios experimentales y computacionales llevados a cabo por Knapp y Hartwig habían demostrado que la borilación de enlaces C-H de alcanos y arenos era un proceso termodinámicamente estable en función del tipo de sustrato empleado.<sup>325</sup>

En el estudio computacional desarrollado en nuestro grupo de investigación por los Dres. Araceli González y Diego J. Cárdenas, se observó que los valores de la energía de activación del complejo **1** para la adición oxidante de  $B_2(\text{pin})_2$  y  $B_2(\text{cat})_2$  son prácticamente iguales (20,1 y 20,6 kcal mol<sup>-1</sup> respectivamente). Sin embargo, los valores de la energía de activación para la adición de H-Bpin a los complejos **1** y **2** son mayores (32,8 y 25,6 kcal mol<sup>-1</sup> respectivamente) (**Figura 10 y 11**). Se obtuvieron valores elevados de energías de activación siendo en general un proceso altamente endotérmico y fácilmente reversible.



**Figura 10:** Perfil de reacción del complejo **1** para la adición oxidante de compuestos borilados. B3LYP/6-31G(d) (C, H, N, O), LANL2DZ (Pd); valores de  $\Delta(E+\text{ZPE})$  en kcal mol<sup>-1</sup> (fase gas).

<sup>325</sup> (a) Goldfuss, B.; Knochel, P.; Bromm, L. O.; Knapp, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4136-4139. (b) Rablen, P. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4648-4653.



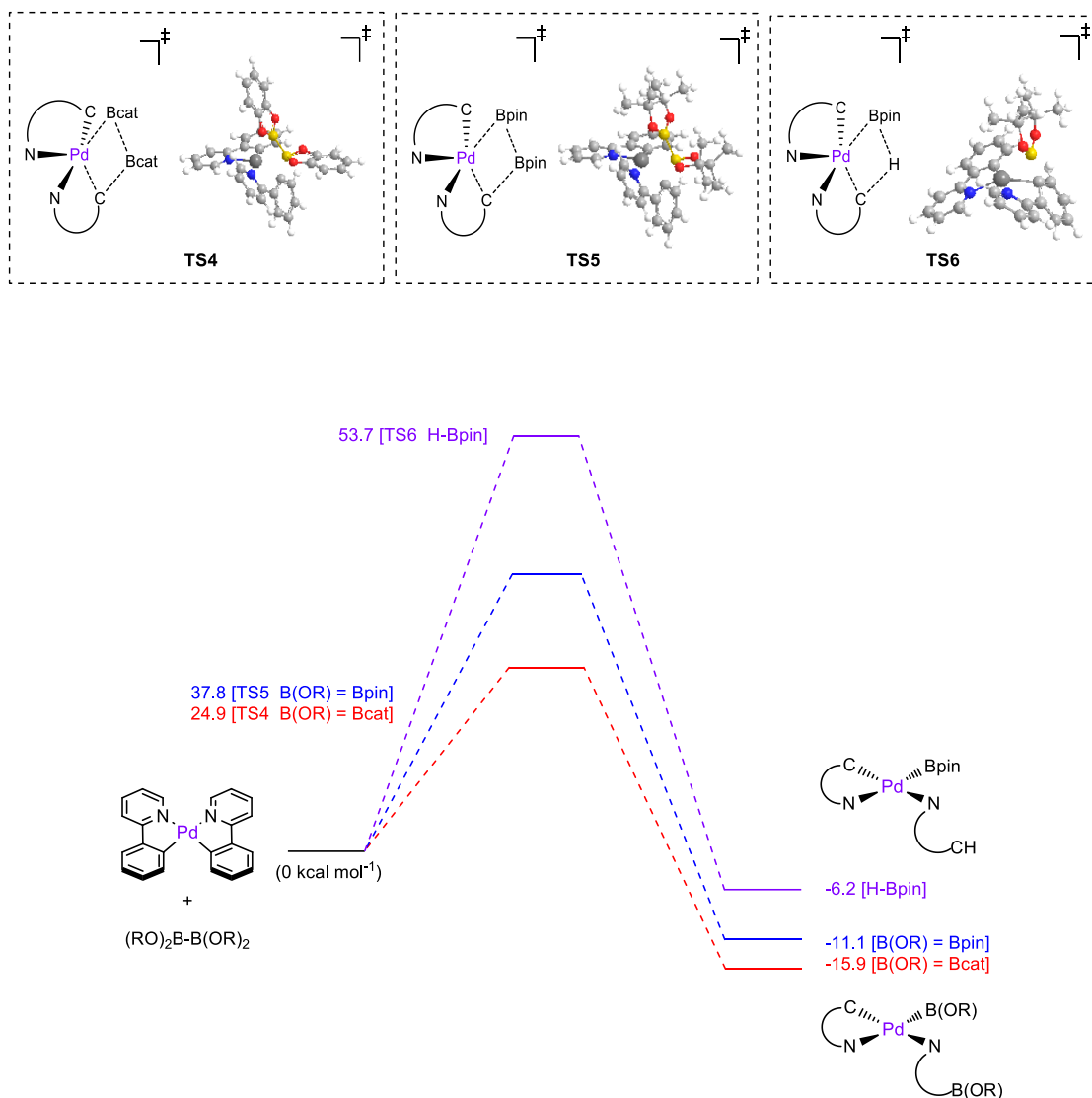
**Figura 11:** Perfil de reacción del complejo **2** para la adición oxidante de H-Bpin. B3LYP/6-31G(d) (C, H, N, O), LANL2DZ (Pt); valores de  $\Delta(E+ZPE)$  en kcal mol<sup>-1</sup> (fase gas).

También se estudió la reacción de metátesis  $\sigma^{326}$  entre los complejos de Pd(II) y Pt(II), **1** y **2**, con B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>(cat)<sub>2</sub> y H-Bpin calculando sus energías de activación. Este proceso consiste en la transferencia simultánea del H del borano al átomo de C metalado y la formación de un nuevo enlace M-B. Los valores de la energía de activación más bajos para este proceso se obtuvieron al emplear B<sub>2</sub>(cat)<sub>2</sub> para ambos complejos ciclometalados, siendo más elevada en el cálculo correspondiente al complejo de Pt(II), **2** (Figura 12 y 13).

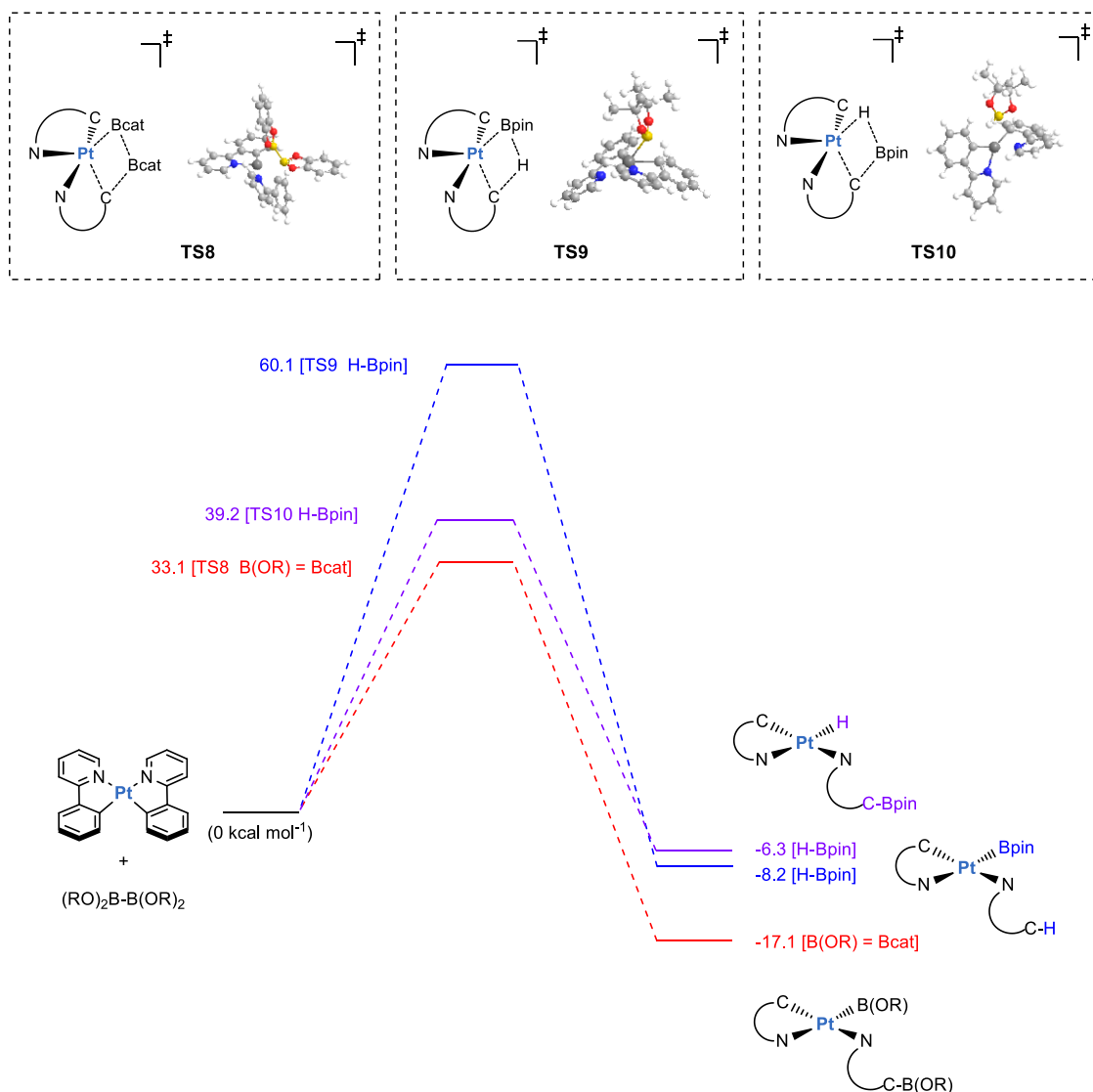
Los valores de las energías de activación para el complejo de Pd(II) **1**, cuando se empleaba B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub> resultó ser de 37.8 kcal mol<sup>-1</sup>. Sin embargo, cuando el cálculo se llevó a cabo utilizando H-Bpin, el valor de la energía de activación del proceso aumentó considerablemente (53.7 kcal mol<sup>-1</sup>) (Figura 12).

<sup>326</sup> Kirai, N.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2493-2496.





**Figura 12:** Perfil de reacción del complejo 1 para la reacción de metátesis con compuestos borilados. B3LYP/6-31G(d) (C, H, N, O), LANL2DZ (Pd); valores de  $\Delta(E+ZPE)$  en kcal mol<sup>-1</sup> (fase gas).



**Figura 13:** Perfil de reacción del complejo 2 para la reacción de metátesis con compuestos borilados. B3LYP/6-31G(d) (C, H, N, O), LANL2DZ (Pt); valores de  $\Delta(E+ZPE)$  en kcal mol<sup>-1</sup> (fase gas).

La reacción de metátesis entre los complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) y los agentes borilantes es un proceso más favorable termodinámicamente en comparación con la adición oxidante pero no es un proceso factible debido a los altos valores de las energías de activación calculadas.<sup>327</sup> Esta conclusión refuerza los estudios computacionales previos llevados a cabo por Morokuma<sup>328</sup> y Sakaki<sup>329</sup> donde se postulaba que la adición oxidante del enlace B-B a complejos de Pd no era un proceso

<sup>327</sup> (a) Sharma, M.; Ariaifard, A.; Canty, A. J.; Yates, B. F.; Gardinera, M. G.; Jone, R.C. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 11820-11828.

<sup>328</sup> Cui, Q.; Musaev, D. G.; Morokuma, K. *Organometallics* **1998**, 17, 742-751.

<sup>329</sup> Sakaki, S.; Kikuno, T. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 226-229.

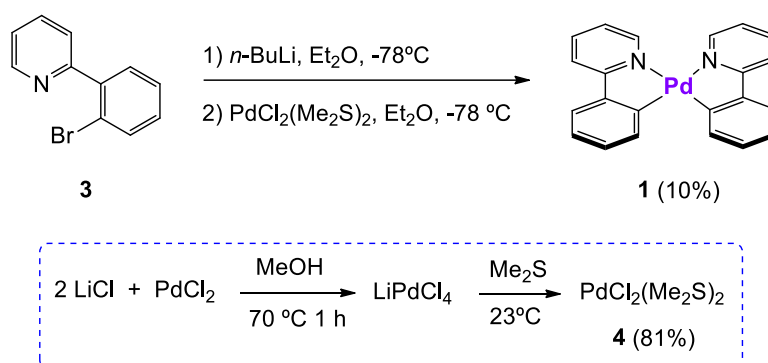
favorecido debido a que era una transformación endotérmica con altos valores de energías de activación y fácilmente reversible.

El empleo de reactivos de yodo hipervalente es una vía alternativa para la oxidación de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II). Szabó publicó un estudio computacional que mostraba que las sales de yodo hipervalente son un excelente agente oxidante de complejos pinza de Pd(II). Estas reacciones presentaban valores de energías de activación no muy elevados que dependían del sustituyente orgánico de la sal de yodo hipervalente empleada y la reacción de oxidación que tenía lugar era un proceso exotérmico e irreversible.<sup>330</sup>

## 1.2. Síntesis y estudio de la reactividad de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) frente a derivados de boro.

Con el fin de llevar a cabo el estudio la reactividad de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) ricos en electrones frente a distintos organoboranos se sintetizaron los complejos de Pd(II) y Pt(II) con fenilpiridinas ciclometaladas aplicando los procedimientos descritos en la bibliografía.

La síntesis del complejo de Pd(II) **1**, se llevó a cabo mediante la litiación de la 2-(2-bromofenil)piridina **3** y la posterior reacción de transmetalación empleando el complejo *trans*-diclorobis(dimetilsulfuro)paladio(II) **4**, previamente sintetizado por el método descrito.<sup>331</sup> El rendimiento obtenido del producto ciclometalado fue de tan sólo un 10% (Esquema 98).

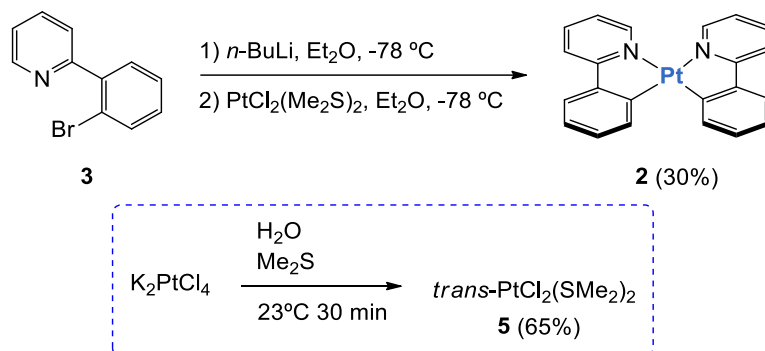


Esquema 99

<sup>330</sup> Szabó, K. J. J. *Mol. Catal. A*. **2010**, 324, 56-63.

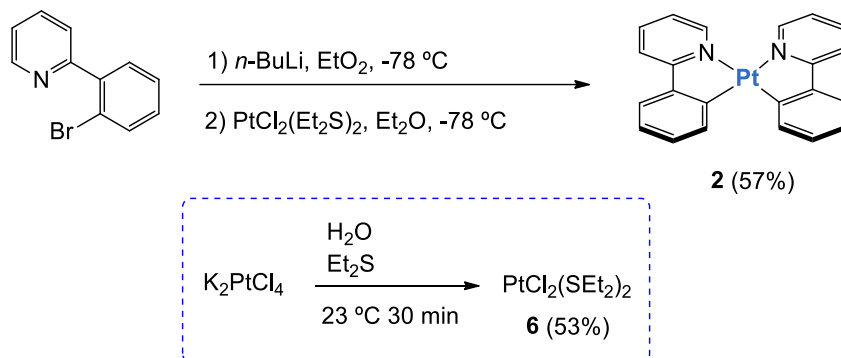
<sup>331</sup> Cavicchioli, M.; Decortiat, S.; Bouyssi, D.; Goré, J.; Balme, G. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11463-11478.

El complejo ciclometalado análogo de Pt(II) **2**, se obtuvo con un rendimiento del 30% en las mismas condiciones de reacción utilizando en esta ocasión el complejo *trans*-Pt(SMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que se preparó mediante una modificación del método descrito para la síntesis del *trans*-PtCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**Esquema 100**).<sup>320,332</sup>



Esquema 100

El complejo *trans*-PtCl<sub>2</sub>(SMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> presentaba importantes problemas de solubilidad y aislamiento y además conducía a la obtención del complejo **2** con un bajo rendimiento. Por ello, se decidió repetir la síntesis de **2** empleando el complejo *trans*-PtCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, **6**, lo que permitió incrementar el rendimiento del complejo deseado hasta un 57% (**Esquema 101**).

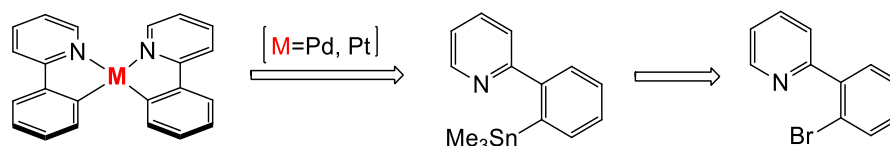


Esquema 101

<sup>320</sup>. Chassot, L.; Mueller, E.; Von Zelewsky, A. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4249-4253.

<sup>332</sup>. (a) De Crisci, A. G.; Lough, A. J.; Multani, K.; Fekl, U. *Organometallics* **2008**, *27*, 1765-1779. (b) Powers, D. C.; Xiao, D. Y.; Geibel, M. A. L.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14530-14536.

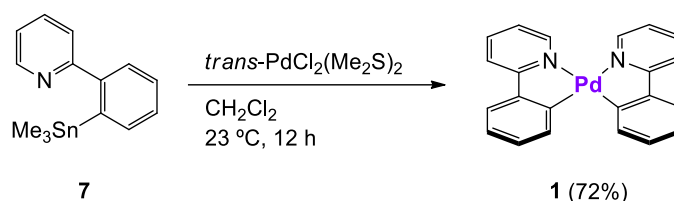
A pesar de los esfuerzos por obtener los complejos **1** y **2** de manera eficiente, el resultado de las síntesis no resultaba completamente satisfactorio. Por ello, se diseñó una estrategia sintética más eficaz basada en el uso de estannanos (**Esquema 102**).



Esquema 102

Para la síntesis de la 2-(2-(trimetilestannil)fenil)piridina **7**, se utilizó como producto de partida, igual que en el caso anterior, la 2-(2-bromofenil)piridina **3** junto con clorotrimetilestannano.

Aplicando esta nueva metodología sintética, se obtuvo el complejo **1** con un 72% de rendimiento empleando en su síntesis el complejo *trans*-PdCl<sub>2</sub>(SMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**4**) (**Esquema 103**).

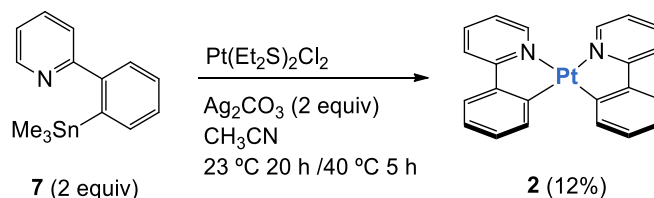


Esquema 103

El empleo de otras especies de Pd(II) como por ejemplo PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en la síntesis de **1**, no proporcionó mejores resultados.

Cabe destacar el notable incremento del rendimiento en comparación con la ruta sintética que empleaba el derivado litiado (**Esquema 99**). A la vista de este resultado, se decidió preparar el complejo de Pt(II) **2**, siguiendo la misma estrategia. Sin embargo, la reacción del derivado de estaño con PtCl<sub>2</sub>(Et<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>, **6**, bajo las mismas condiciones de reacción aplicadas para la síntesis del complejo **1**, no condujo a la obtención del complejo de Pt(II) deseado de manera satisfactoria. Las diversas variaciones de temperatura, disolventes y tiempos de reacción, no produjeron en ningún caso una mejora de los resultados obtenidos.

En la bibliografía se describe que la adición de  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  en reacciones acoplamiento de Stille en las que intervienen complejos de Pd(II) puede mejorar el resultado del proceso.<sup>333</sup> Por ello, se decidió añadir dos equivalentes de  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  con el fin de lograr sintetizar el complejo **2** (**Esquema 104**).



Esquema 104

Dado que el rendimiento obtenido es marcadamente inferior al que se obtiene empleando el derivado litiado, la metodología reflejada en el **Esquema 101** resultó ser más ventajosa para la síntesis del complejo **2**.

#### 1.2.1. Reactividad de los complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) con enlaces B-B y enlaces B-H.

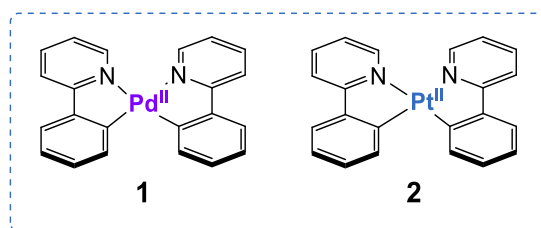


Figura 9

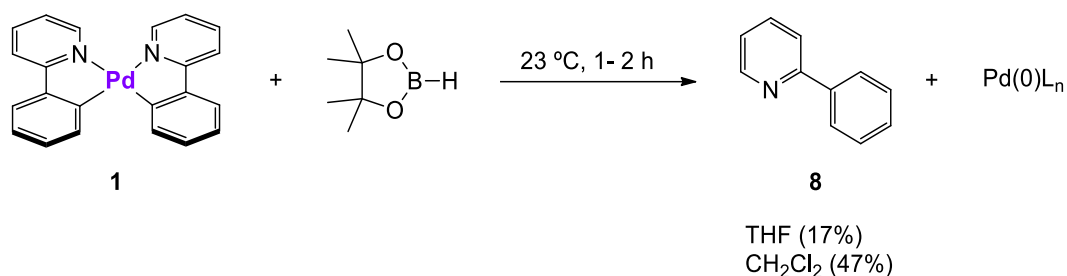
Los ensayos sobre la reactividad de los complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) se iniciaron con cantidades estequiométricas del complejo de Pd(II) **1** y distintos organoboranos a temperatura ambiente. La finalidad de estos ensayos era encontrar las condiciones óptimas y así poder cuantificar de manera adecuada la proporción de los diferentes productos resultantes de la reacción.

La reacción con cantidades estequiométrica del complejo **1** a pequeña escala con bis(pinacolato)diboro  $[\text{B}_2(\text{pin})_2]$  en  $\text{CDCl}_3$  no tenía lugar a temperatura ambiente. Se

<sup>333</sup> Mateo, C.; Fernández-Rivas, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **1998**, *17*, 3661-3669.

repitió la reacción en  $\text{CDCl}_3$  añadiendo 4 equivalentes de  $\text{KHF}_2$  y se observó la formación de una mezcla compleja en la que no se pudo identificar claramente ningún producto borilado. Cuando la reacción se ensayó utilizando bis(catecolato)diboro  $[\text{B}_2(\text{cat})_2]$  como agente borilante en tolueno y a temperatura ambiente, se observó un oscurecimiento rápido de la mezcla debido a la formación de  $\text{Pd}(0)$ . La reacción producía una mezcla compleja, cuyo espectro de  $^1\text{H}$ -RMN presentaba señales que podrían corresponderse con las de un complejo de  $\text{Pd}(\text{IV})$ . Sin embargo, en esta la reacción tras su tratamiento, solo se pudo aislar una pequeña proporción de 2-fenilpiridina, **8**.

La reacción del complejo de  $\text{Pd}(\text{II})$  **1** con pinacolborano  $[\text{H-Bpin}]$  en THF destilado sobre sodio y benzofenona, dio lugar a la rápida reducción de  $\text{Pd}(\text{II})$  a  $\text{Pd}(0)$  y a la formación de una mezcla compleja de reacción en la que se pudo aislar la 2-fenilpiridina **8**, con un rendimiento del 17%. Cuando esta reacción se llevó a cabo utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente, manteniendo la mezcla durante una hora a temperatura ambiente, se obtuvo de nuevo una mezcla compleja de la que se pudo aislar el producto de eliminación reductora C-H **8** como producto mayoritario, con un rendimiento del 47% (Esquema 105).



Esquema 105

Cuando se llevaron a cabo reacciones con cantidades subestequiométricas del complejo de  $\text{Pd}(\text{II})$  **1** (2 mol%) en tolueno y hexano (1 equiv) utilizando como agentes borilantes  $\text{B}_2(\text{cat})_2$  y  $\text{B}_2(\text{pin})_2$ , en tubo sellado y a  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de nuevo se observó la reducción del complejo ciclometalado de  $\text{Pd}(\text{II})$  a  $\text{Pd}(0)$ . Estos ensayos no condujeron a la formación de ningún producto borilado derivados del tolueno ni del hexano. Sí se observó por  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  la formación del producto **8**, junto con los productos de hidrólisis del  $\text{B}_2(\text{cat})_2$  y  $\text{H-Bpin}$ .

El estudio de la reactividad del complejo de Pt(II) ciclometalado **2** se inició de nuevo con una serie de ensayos donde se empleaban cantidades estequiométricas de distintos organoboranos a temperatura ambiente.

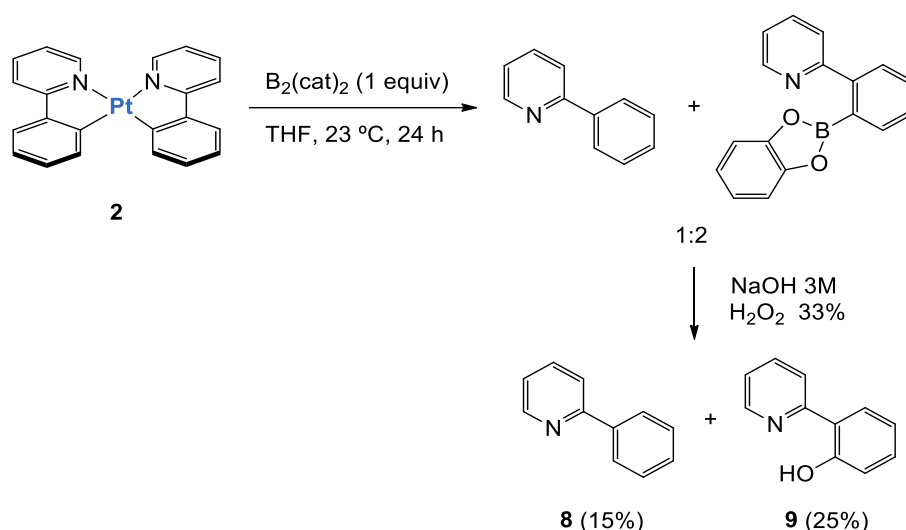
La reacción del complejo **2** a pequeña escala con  $B_2(\text{pin})_2$  en  $CDCl_3$  y a temperatura ambiente dio lugar a la formación de una mezcla compleja de reacción. En este caso no se observó oscurecimiento de la reacción debido a la formación de Pt(0), ni la formación de 2-fenilpiridina ni de ningún producto borilado. Además, el complejo **2** no reaccionó por completo, tal como pudo comprobarse por  $^1\text{H}$ -RMN.

El tratamiento del complejo **2** con  $B_2(\text{pin})_2$  en  $d_8$ -THF a temperatura ambiente no dio lugar a ninguna reacción. Tras calentar a 40 °C durante 2 horas no se observó ningún cambio considerable, tan solo la formación de productos de descomposición de complejo **2** en una proporción muy baja. Sin embargo, la reacción del complejo **2** con  $B_2(\text{cat})_2$  en THF, destilado sobre sodio y benzofenona, resultó ser rápida. Se observó un oscurecimiento rápido de la mezcla de reacción debido a la reducción de Pt(II) a Pt(0). Sin embargo, el análisis por  $^1\text{H}$ -RMN del crudo mostró la formación de 2-fenilpiridina **8** y de otro compuesto mayoritario en proporción 1:2. El análisis de las señales sugería la idea de que ese producto mayoritario pudiera ser el producto de eliminación reductora C-B, por lo que se sometió la mezcla de reacción a condiciones de oxidación con NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> con la intención de formar el alcohol derivado.<sup>334</sup> De esta forma, se consiguió caracterizar y aislar el alcohol **9** con un rendimiento del 25% (**Esquema 106**).

---

<sup>334</sup> Trudeau, S.; Morgan, J.B.; Shrestha, M.; Morken, J.P. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9538-9544.



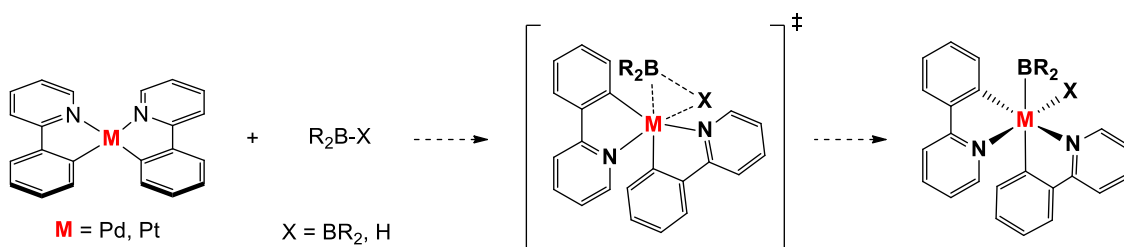


Esquema 106

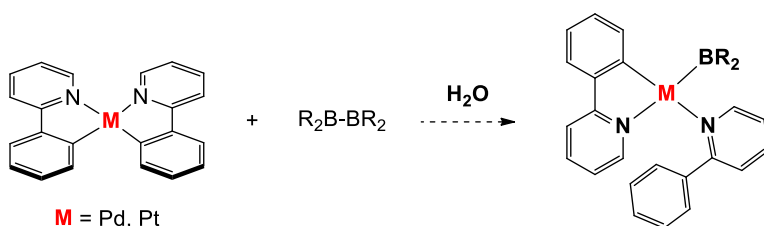
Con el fin de identificar posibles productos borilados, resultado de la activación de enlaces C-H, se llevaron a cabo reacciones utilizando un equivalente de tolueno y hexano. Se ensayó la reacción empleando distintas temperaturas y tiempos de reacción. Sin embargo, no se obtuvieron productos borilados.

Uno de los principales interrogantes de este estudio es el mecanismo según el cual operarían este tipo de procesos. La formación mayoritaria de 2-fenilpiridina y la reducción de Pd(II)/Pd(0) o Pt(II)/Pt(0) en la mayor parte de los ensayos realizados apuntan a la posible ruptura electrófila de los complejos ciclometalados debido a la presencia de trazas de  $H_2O$  (**Esquema 107**). Tal como hemos visto anteriormente, los estudios computacionales llevados a cabo indican que las reacciones de adición oxidante y metátesis son mecanismos poco probables debido a sus elevadas energías de activación.

### ADICIÓN OXIDANTE



### RUPTURA ELECTRÓFILA DEBIDO A LA PRESENCIA DE TRAZAS DE H<sub>2</sub>O



Esquema 107

Se diseñaron diferentes experimentos para ser analizados por RMN a baja temperatura con el fin de tratar de identificar la formación de complejos donde el metal, Pd(II) **1**, o Pt(II) **2**, se encontrases en el estado de oxidación (IV).

En este sentido, el primer ensayo realizado fue el del complejo **2** con B<sub>2</sub>(cat)<sub>2</sub> en CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ya que en este disolvente se podía identificar fácilmente los posibles productos de reacción. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN se registraron desde -70 °C a 25 °C, observándose únicamente la formación minoritaria de productos de descomposición del complejo **2**. Se repitió este mismo ensayo en CDCl<sub>3</sub> sin que se obtuviera información relevante.

La monitorización por <sup>1</sup>H-RMN de la reacción de los complejo **1** y **2** con B<sub>2</sub>(cat)<sub>2</sub> en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> desde -50 °C hasta 23 °C no indicó la formación de los complejos de Pd y Pt en estado de oxidación (IV).

Como se ha podido comprobar en algunos de los ejemplos descritos en la introducción de esta tesis doctoral, la química de los reactivos de yodo hipervalente se ha desarrollado ampliamente en la últimas décadas debido a la gran variedad de transformaciones sintéticas que permiten llevar a cabo y a sus ventajas (disponibilidad,

reactividad bajo condiciones suaves de reacción, estabilidad frente al oxígeno y a la humedad, baja toxicidad, etc.) frente a otros reactivos clásicos que presentan una actividad similar. Hoy en día el empleo de este tipo de reactivos supone una alternativa sintética muy interesante frente a los procesos que implican el uso de metales tóxicos como el Pb(IV), Tl(III), o Hg(II).

Sanford describió que la reacción de oxidación del complejo de Pd(II) **1**, con  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  conducía a la formación del complejo de Pd en estado de oxidación (IV). Este complejo de Pd(IV) podía evolucionar hacia la formación de los productos de eliminación reductora C-O y C-C calentando a 80 °C.<sup>335</sup>

Aprovechando la extensa y variada reactividad que presentan los reactivos de yodo hipervalente, debido al fuerte carácter electrófilo del átomo de yodo, la facilidad para su reducción en yodobenceno<sup>336</sup> y los precedentes bibliográficos descritos por Sanford, detallados al comienzo de este apartado de *Resultados y discusión*, se analizó la reactividad con los complejos de Pd(II) y Pt(II) **1** y **2** en presencia de compuestos de yodo hipervalente como agentes oxidantes y bis(pinacolato)diboro. El objetivo de este estudio consistía en identificar la formación de complejos de Pd y Pt en estado de oxidación (IV) así como su evolución hacia la formación de especies boriladas.

Por un lado, se observó cómo el  $\text{PhI}(\text{TFA})_2$  reaccionaba con el bis(pinacolato)diboro en ausencia de disolvente dando lugar a la formación yodobenceno ( $^1\text{H}$ -RMN). Tentativamente, suponemos que se forman de TFA-Bpin y ácido trifluoroacético como productos adicionales. Se observó una conversión total del compuesto de yodo hipervalente en yodobenceno tras 8 horas de reacción a temperatura ambiente. (Esquema 108).



Esquema 108

<sup>335</sup> Racowski, J. M.; Dick, A. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10974-10983.

<sup>336</sup> Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360-3367.

Por otro lado, a esta mezcla de reacción se le adicionó 0.33 equivalentes del complejo de Pd(II) **1**. El análisis por  $^1\text{H}$ -RMN reveló su transformación, en tan sólo 2 minutos, en especies no boriladas, posiblemente complejos de Pd(II), que no han podido ser identificados. Este mismo resultado se obtuvo cuando el complejo de Pd(II) **1**, fue tratado únicamente con ácido trifluoroacético.

Dado que también existía la posibilidad de que los complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) pudiesen reaccionar con el borato mixto TFA-Bpin, presumiblemente formado en la reacción de  $\text{B}_2(\text{pin})_2$  con  $\text{PhI}(\text{TFA})_2$ , se ensayó la reactividad de los complejos **1** y **2** con  $\text{B}(\text{OMe})_3$  en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{CDCl}_3$  a temperatura ambiente durante 24 horas, pero no se observó la reacción de los mismos con este borato, ni a temperatura ambiente ni a 50 °C.

Considerando los resultados anteriores, se llevó a cabo la reacción del complejo **1** con la mezcla de reacción descrita en el **Esquema 108** en presencia de un equivalente de ciclopenteno con el fin de conseguir formar especies boriladas mediante reacciones catalizadas por especies de Pd(II)/Pd(IV). Sin embargo,<sup>89b</sup> no se observó la formación de productos borilados, ni después de mantener la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente ni tras calentar la mezcla posteriormente a 50 °C durante 24 horas.

Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando el complejo de Pt(II) **2**, el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN sugería que podría haber tenido lugar una reacción entre el complejo inicial de Pt(II) **2** con el ácido trifluoroacético generado en el medio de reacción. En esta ocasión tampoco fue posible el aislamiento de ninguna especie borilada.

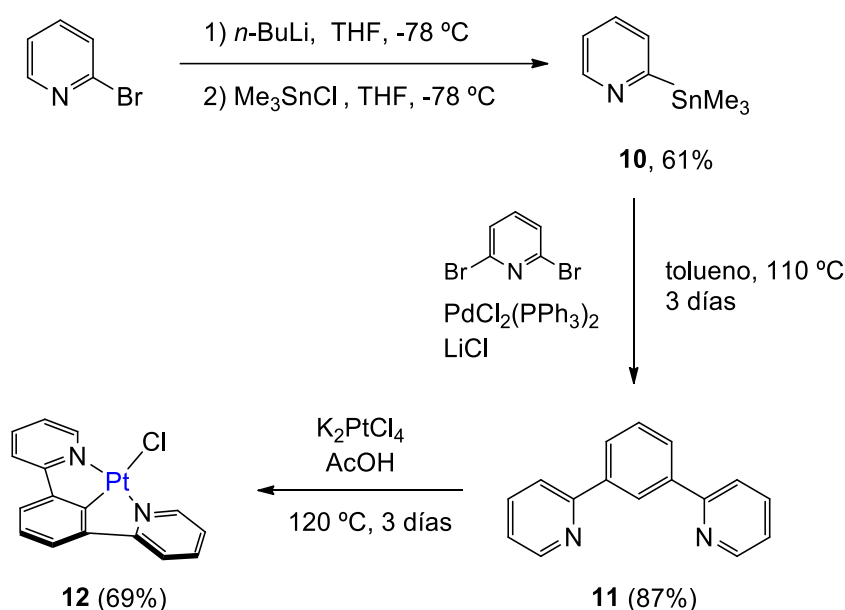
### 1.2.2. Síntesis y estudio de la reactividad de complejos con ligandos tridentados $\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{N}$ y oxapaladaciclos con derivados de boro.

En este apartado sobre la reactividad de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) con ligandos ciclometalados, con el propósito de evaluar el comportamiento de estructuras que presenten una mayor rigidez y que mantengan su integridad a lo largo

---

<sup>89</sup> (b) Selander, N.; Willy, B.; Szabó, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4051-4053.

del ciclo catalítico, se exploraron las reacciones de adición de organoboranos sobre complejos con ligandos ciclometalados tridentados. Para ello y en primer lugar, se llevó a cabo la síntesis del complejo cicloplatinado **12** (**Esquema 109**).<sup>337</sup> Su preparación transcurre a través de tres pasos. Para comenzar se preparó el estannano **10** por intercambio Br-Li, tras lo cual se llevó a cabo su reacción con Me<sub>3</sub>SnCl. El proceso continuó con una reacción de acoplamiento de Stille del estannano con la 1,3-dibromopiridina. Finalmente se llevó a cabo una reacción de cicloplatino del compuesto **11** que permitió obtener el complejo **12** con un 69% de rendimiento.

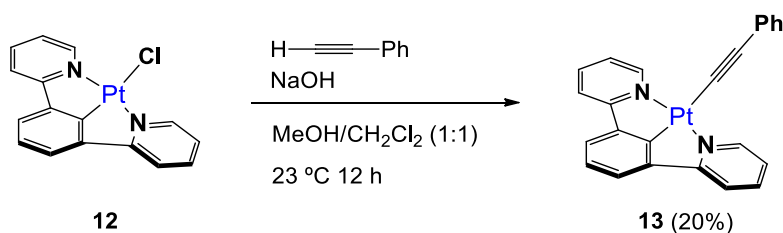


Esquema 109

También se preparó el complejo cicloplatinado **13**, a partir de la sustitución del ligando Cl por fenilacetileno, con el fin de obtener un derivado más rico electrónicamente que facilitase la adición oxidante del enlace B-B (**Esquema 110**).<sup>338</sup>

<sup>337</sup> Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M, *Organometallics* **1999**, *18*, 3337-3341.

<sup>338</sup> Modificación de: Baik, C.; Han, W-S.; Kang, Y.; Kang, S. O.; Ko, J. J. *Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5900-5910.



Esquema 110

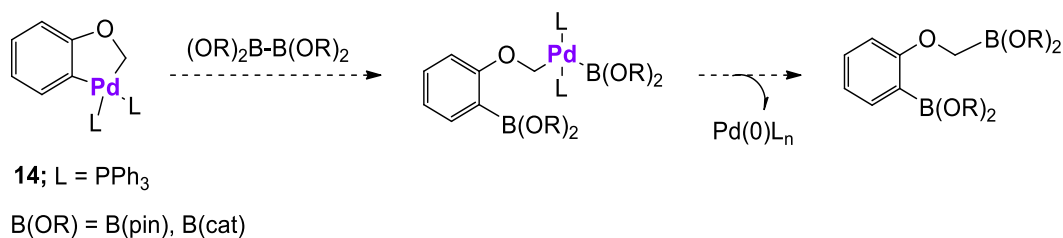
Según las fuentes bibliográficas, los estudios de voltamperometría cíclica realizados en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMF y THF han mostrado que complejos de alquínil(aryl)Pt(II) en los que el grupo arilo exhibe una coordinación intramolecular plana con respecto al centro metálico, dan lugar a la formación de procesos de oxidación irreversibles con mayor facilidad que los derivados clorados, debido a que presentan una mayor densidad electrónica en el centro metálico.<sup>339</sup>

La reactividad del complejo cicloplatinado **12** con  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y  $\text{PhI}(\text{TFA})_2$  en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente dio lugar a la formación de una mezcla compleja de reacción en la que no se pudieron identificar los productos formados. Sin embargo, cuando se preparó previamente la mezcla de  $\text{PhI}(\text{TFA})_2$  junto con  $\text{B}_2(\text{pin})_2$ , se dejó reaccionar durante 16 horas a temperatura ambiente y posteriormente se adicionaron 0.33 equivalentes de complejo cicloplatinado **12**, no se observó reacción alguna.

La reacción del complejo **13** tanto con  $\text{B}_2(\text{pin})_2$  como con  $\text{HB}(\text{pin})$  en  $\text{CDCl}_3$  condujo a la formación de una mezcla compleja en la que no se observó la formación de ningún complejo ni producto borilado.

También se intentó llevar a cabo ensayos de adición de diboronatos a oxapaladaciclos (**Esquema 111**).

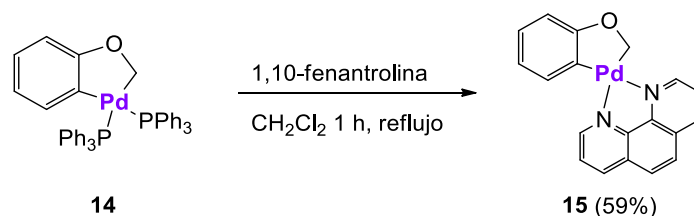
<sup>339</sup> (a) Canty, A. J.; Sharma, M. *Top. Organomet. Chem.* **2011**, 35, 111-128. (b) Lu, W.; Mi, B.-X.; Chan, M. C. W.; Hui, Z.; Che, C.-M.; Zhu, N.; Lee, S.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4958-4971. (c) Schneider, J.; Du, P.; Jarosz, P.; Lazarides, T.; Wang, X.; Brennessel, W. W.; Eisenberg, R. *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 4306-4316. (d) Back, S.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Lang, H.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 620, 227-234.



Esquema 111

Para ello se trató el oxapaladaciclo **17**, sintetizado previamente en nuestro laboratorio con B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>(cat)<sub>2</sub>, H-Bpin y Me<sub>2</sub>PhSi-Bpin.<sup>340,341</sup> En estos ensayos se observó por <sup>1</sup>H-RMN que prácticamente se consumía el compuesto de partida en 30 minutos. Sin embargo, los productos finales eran productos de descomposición del oxapaladaciclo **14**.

A pesar de que los resultados obtenidos no resultaron muy prometedores, se plantearon nuevos ensayos utilizando en este caso el oxapaladaciclo **15**, sintetizado mediante la reacción del complejo **14** con 1,10-fenantrolina, según se indica a continuación (**Esquema 112**).



Esquema 112

Este complejo presenta una riqueza electrónica en el metal similar a la de los complejos **1** y **2**, pero tiene la ventaja de poseer un grupo metileno cuyos hidrógenos serían diastereotópicos en el caso de que tuviera lugar una adición oxidante, por lo que pueden ser muy útiles como indicadores para establecer el curso de la reacción mediante los correspondientes análisis de RMN. Sin embargo, al igual que en el caso anterior, al explorar su reactividad con distintos diboranos (B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub> y B<sub>2</sub>(cat)<sub>2</sub>), no se

<sup>340</sup> Mateo, C.; Cárdenas, D. J.; Fernández-Rivas, C.; Echavarren, A. M.; *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1596-1606.

<sup>341</sup> Cárdenas, D. J.; Mateo, C.; Echavarren, A. M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 2445-2447.

observó la formación del complejo de Pd(IV) ni la formación de productos de reacción borilados.

En resumen, de lo anteriormente expuesto podemos concluir que, tal y como sugerían los resultados computacionales, las reacciones de boranos y diboratos con complejos doblemente ciclometalados de Pt y Pd no transcurren con facilidad, y en algunos casos conducen a mezclas complejas de productos. Solo se ha conseguido la reacción de **2** con  $B_2(cat)_2$  para formar un derivado borilado de 2-fenilpiridina con rendimiento moderado (**Esquema 106**). La obtención de 2-fenilpiridina en la misma reacción sugiere que la formación del enlace C-B tiene lugar por transmetalación promovida por la base resultante tras la ruptura electrófila del complejo inicial por trazas de agua. No creemos por lo tanto, que se haya producido la adición oxidante del enlace B-B ni la formación de un complejo de Pt(IV) intermedio.

## 2. Ensayos de aminoborilación de alquenos

La química organometálica para la formación de enlaces C-heteroátomo se encuentra en general menos desarrollada que la relacionada con la formación de enlaces C-C, por lo que el estudio de nuevas metodologías catalizadas por metales de transición para la formación de enlaces C-N resulta altamente interesante. Si la formación de estos nuevos enlaces C-N se combina con el empleo de organoboranos, se podría conseguir una metodología de gran interés sintético. La compatibilidad de estos compuestos borilados con la mayoría de los grupos funcionales en una gran variedad de condiciones de reacción, daría lugar a procesos económicos, limpios y eficaces.

Con este objetivo, el estudio comenzó con la síntesis de los sustratos **16**, **17**, **18** y **19** (**Figura 14**), según los procedimientos descritos en la bibliografía (ver la Parte Experimental) para, posteriormente, continuar con el estudio de su reactividad con  $B_2(pin)_2$  como agente borilante. Se emplearon distintos complejos de paladio, como catalizadores del proceso, en condiciones oxidantes de reacción, con el fin de conseguir la formación sucesiva de dos nuevos enlaces C-N y C-B en una única operación sintética (**Esquema 113**).



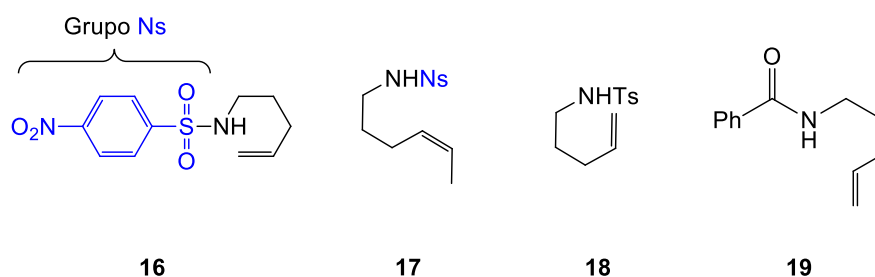
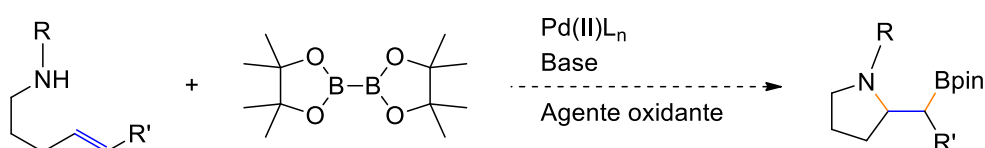
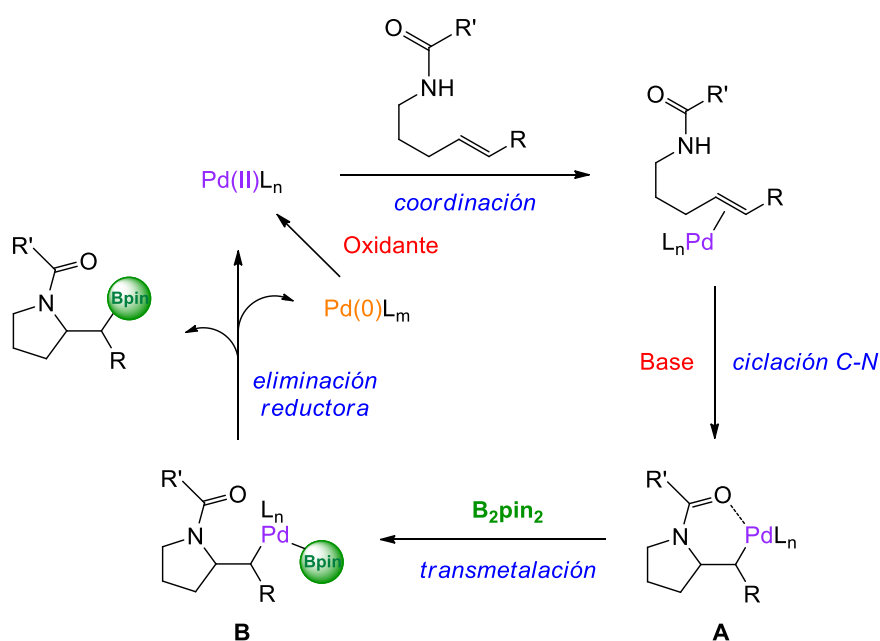


Figura 14



Esquema 113

Este proceso podría transcurrir a través de un ciclo catalítico de Pd(II)/Pd(0) (Esquema 114).

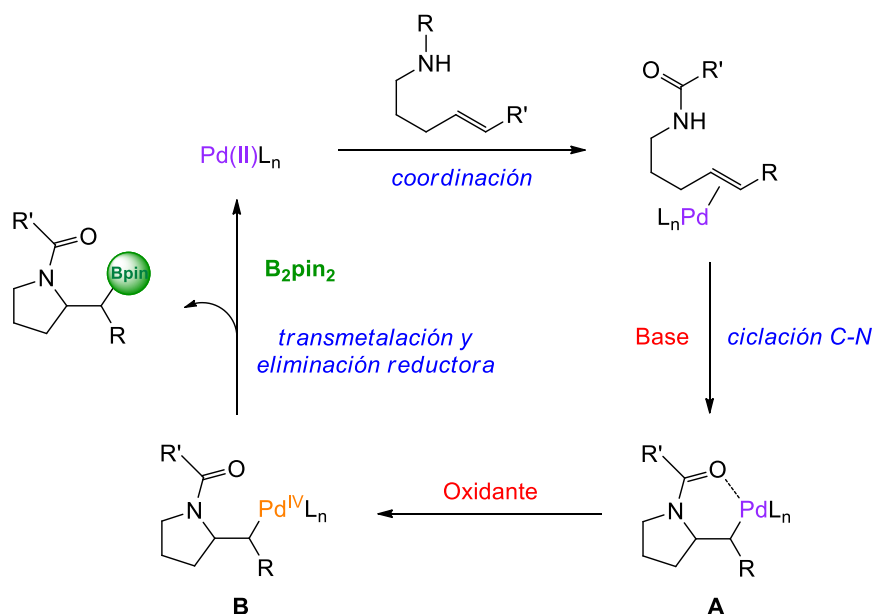


Esquema 114

La reacción podría comenzar con la coordinación del sustrato insaturado, el cual, posteriormente se ciclaría por ataque nucleófilo del N para generar el complejo de alquil-paladio **A**, con un nuevo enlace C-N. A continuación, podría producirse una reacción de transmetalación con el B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub> que conduciría a la formación del complejo de borilpaladio **B**, que seguido de una reacción de eliminación reductora daría lugar a la

formación del producto final borilado y a una especie de Pd(0). Es en este momento cuando entraría en juego el agente oxidante presente en el medio, regenerando la especie de Pd(0) formada a una especie de Pd(II) catalíticamente activa en este proceso.

Sin embargo, en función del oxidante empleado, también sería posible que esta reacción tuviese lugar a partir de la oxidación de la especie catalítica de Pd(II) a un complejo de Pd(IV) (**Esquema 115**) según los ejemplos descritos en el **apartado 3** de la *Introducción* de esta tesis doctoral.

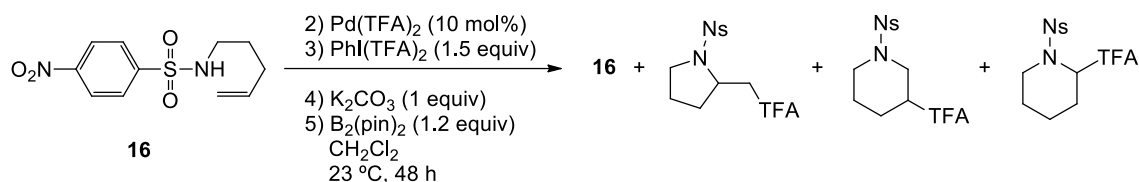


Esquema 115

El proceso ocurriría del mismo modo que en el caso anteriormente descrito en el **Esquema 125** hasta la formación del complejo de alquilpaladio **A**. A continuación, se produciría la oxidación del complejo **A** a una especie de Pd(IV) debido a la presencia del agente oxidante en el medio de reacción. Posteriormente, se produciría una reacción de transmetalación entre el complejo de Pd(IV) formado, **B**, y el  $\text{B}_2(\text{pin})_2$  que seguido de una reacción de eliminación reductora, conduciría finalmente a la formación del compuesto borilado con un nuevo enlace C-N y otro C-B y a la regeneración de la especie de catalítica de Pd(II). Tanto esta posibilidad mecanística como la anterior (**Esquema 125**) podrían intervenir en la formación de ciclos de 6 miembros.

La reacción del compuesto **16** con  $\text{Pd}(\text{TFA})_2$  y  $\text{PhI}(\text{TFA})_2$  en presencia de  $\text{B}_2(\text{pin})_2$  y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente, dio lugar a la formación de una

mezcla compleja de reacción en la que se identificó la formación una mezcla de productos de trifluoroacetoxiciclación sin llegar a consumirse la totalidad del producto de partida y sin obtenerse productos borilados (**Esquema 116**).



Esquema 116

Este mismo resultado se obtuvo al utilizar  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  como catalizador del proceso y  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  como agente oxidante. Se repitió la reacción utilizando un disolvente coordinante como es el  $\text{CH}_3\text{CN}$  y calentando a  $50^\circ\text{C}$  pero no se consiguió mejorar los resultados obtenidos.

Se ensayó la reactividad de los compuestos **17** y **18** (**Figura 14**) en las condiciones de reacción anteriormente descritas en el **Esquema 116**, empleando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  como catalizador,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y  $\text{KOH}$  como base y distintos agentes oxidantes como por ejemplo  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PhI}(\text{TFA})_2$ , *p*-benzoquinona y Selectfluor<sup>®</sup>, pero en ningún caso se observó la formación de compuestos borilados.

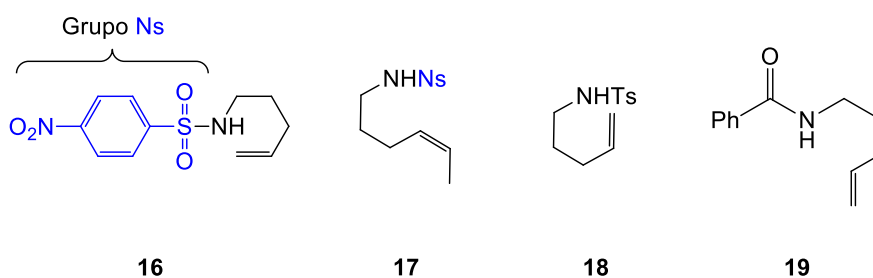


Figura 14

Cuando se estudió la reactividad del compuesto **18** utilizando  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$  como catalizador, *p*-benzoquinona y el derivado de pivaloilo  $\text{PhI}(\text{OCO}^t\text{Bu})_2$  como agentes oxidantes, en THF, DCE y tolueno a  $70^\circ\text{C}$ , se observó la formación de mezclas complejas de reacción formadas por productos de cicloisomerización e isomerización del compuesto de partida **18**. En estos experimentos también se añadió  $\text{LiCl}$  anhidro, para intentar favorecer el proceso de transmetalación, pero no se observó una mejora de los

resultados obtenidos. También se ensayó la reacción utilizando  $K_2S_2O_8$ , NFSI (N-fluorobencenosulfonamida) y *N*-FTPT (triflato de N-fluoro-1,3,5-trimetilpiridinio) como agentes oxidantes en DCE a 50 °C y  $Cu(OAc)_2$  en dioxano a 70 °C pero al igual que en los casos anteriores no se observó la formación de compuestos borilados.

La reacción del compuesto **19** (Figura 14, pág. 152) con  $Pd(OAc)_2$  y  $PdCl_2(CH_3CN)_2$  como catalizadores, *p*-benzoquinona y *N*-FTPT como agentes oxidantes, utilizando como base  $CS_2CO_3$  y  $NaO^tBu$  en  $CH_3CN$  y dioxano a 50 y 70 °C, para todos los experimentos, tampoco condujo a la formación de compuestos borilados.

Se llevó a cabo la síntesis de otros sustratos de partida que pudiesen estabilizar los intermediarios de Pd originados en el transcurso de la reacción, como es el caso del derivado de la picolina **20**, o sustratos donde el doble enlace C-C presentase distinta sustitución con el objeto de facilitar el ataque nucleófilo del N (Figura 15).

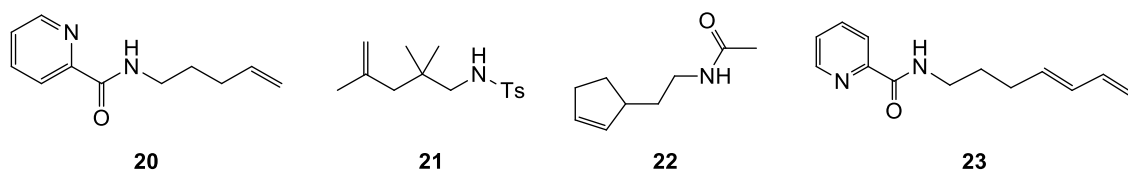


Figura 15

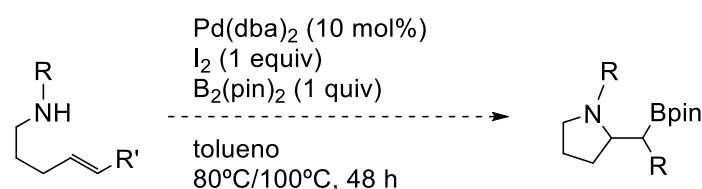
El estudio de la reactividad de los compuestos **20**, **21** y **22** con  $PdCl_2(MeCN)_2$ ,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ,  $PdCl_2(dppf)_2$ , o  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  como catalizadores,  $PhI(OCO^tBu)_2$ , TEMPO, *p*-benzoquinona y Selectfluor<sup>®</sup> como agentes oxidantes, en presencia de  $K_2CO_3$  y  $NaOCH_3$  en tolueno a 70 °C no condujeron a la formación de productos borilados. Análogamente, la reacción del compuesto **23** con  $Pd(TFA)_2$  y distintos agente oxidantes, como por ejemplo la *p*-benzoquinona o  $PhI(OCO^tBu)_2$ , tampoco proporcionó los resultados deseados, observándose la formación de mezclas de productos de cicloisomerización sin la incorporación de boro.

Existen varias hipótesis que podrían explicar la falta de resultados positivos en la formación de nuevos productos borilados. Una de ellas es la reacción entre los compuestos de yodo hipervalente como por ejemplo  $PhI(TFA)_2$  y  $PhI(OAc)_2$  con el  $B_2(pin)_2$  dando lugar a la formación de boratos mixtos y yodobenceno tal y como se ha

indicado en la **sección 1** de este apartado de *Resultados y discusión* (pág. 145).<sup>342</sup> Aunque estas reacciones no son muy rápidas, harían que se redujera la cantidad de agente oxidante en el medio, imprescindible para recuperar la especie catalíticamente activa en el caso de que el mecanismo por el que transcurre la reacción sea Pd(II)/Pd(0) (**Esquema 115**) o para oxidar los complejos de alquil-Pd(II) a especies de Pd(IV) según se indica en el **Esquema 114**.

El yodobenceno presente en el medio de reacción puede favorecer procesos laterales como acoplamientos de Heck con el doble enlace C-C de los sustratos utilizados ya que bajo las condiciones de reacción empleadas, los complejos de Pd(II) pueden descomponerse en especies de Pd(0) favoreciendo estos procesos.<sup>343</sup> Las reacciones llevadas a cabo adquirieron el color negro característico debido a la formación de Pd(0).

Considerando los precedentes bibliográficos descritos por Cheng<sup>344</sup> sobre reacciones de diboración de alenos catalizadas por complejos de Pd(II), donde se aprovecha la formación de yoduro de borilo intermedio, se decidió llevar a cabo la reacción en presencia de yodo, descrita en el **Esquema 117**, empleando para ello los sustratos de partida **18**, **19**, **20**, **21** y **22** (**Figura 14** y **15**).



**Esquema 117**

Sin embargo, en la mayoría de los casos se observó la formación de mezclas de productos ciclados no borilados.

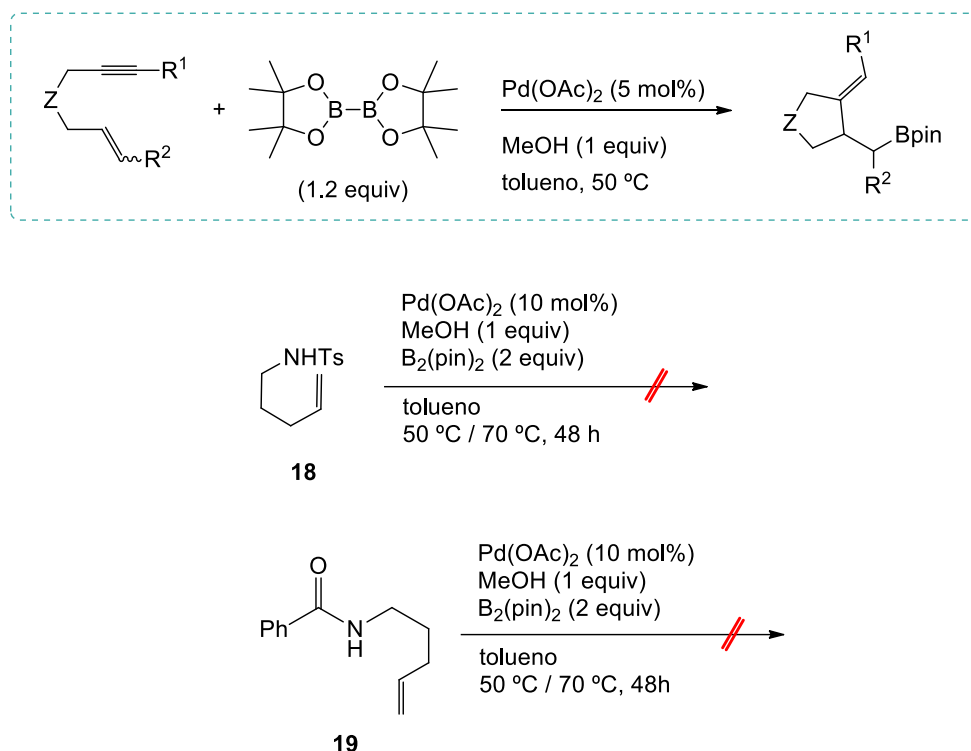
Se decidió probar las condiciones estándar de ciclación borilativa desarrolladas en nuestro grupo de investigación sobre los sustratos **18** y **19** pero estas reacciones no

<sup>342</sup> La observación experimental sobre la reactividad entre los compuestos de yodo hipervalente y el bis(pinacolato)diboro tuvo lugar con posterioridad a la realización de los ensayos recogidos en este apartado.

<sup>343</sup> Eberhard, M. R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2125-2128.

<sup>344</sup> Yang, F.-Y.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 761-762.

evolucionaron observándose la descomposición paulatina de los productos de partida (**Esquema 118**).



**Esquema 118**

Debido a los escasos resultados obtenidos se decidió no continuar con este estudio y explorar la viabilidad de otro tipo de sustratos insaturados como son los 1.5-eninos, los dieninos y endiinos en reacciones de carbociclación borilativa catalizadas por paladio.

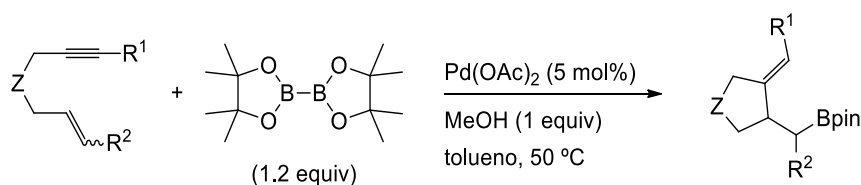
### 3. Extensión de las reacciones de ciclación borilativa catalizadas por Pd.

El desarrollo de nuevas reacciones de ciclación a partir de compuestos sencillos acíclicos es uno de los principales objetivos en síntesis orgánica. El uso de metales de transición como catalizadores supuso una notable mejora con respecto a las reacciones de ciclación no catalizadas ya existentes y ha permitido el descubrimiento de vías de reactividad alternativas que permiten la construcción de estructuras orgánicas más complejas.

Este tipo de reacciones adquieren una importante relevancia cuando se emplean reactivos que se incorporan a la molécula en procesos tándem, consiguiendo así productos que incluyen nuevas funcionalizaciones. Cabe destacar que estos procesos generalmente transcurren con altos niveles de selectividad y de economía atómica.

La síntesis de compuestos de boro resulta muy interesante por dos razones principales: primero, por la importancia de estos productos como intermedios en la preparación de moléculas más elaboradas y funcionales y segundo, por su potencial participación en la denominada *química verde*, ya que suelen estar relacionados con procesos químicos respetuosos con el medio ambiente.

Como resultado de la combinación de los aspectos mencionados anteriormente, el objetivo general de esta investigación consiste en el estudio de nuevos procesos de formación de enlaces C-C y C-B en una única operación sintética. Con este propósito, se ensayaron sobre nuevos sustratos poliinsaturados las condiciones de reacción desarrolladas recientemente en nuestro grupo de investigación, que implican la utilización de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  como catalizador y  $\text{B}_2(\text{pin})_2$  como agente borilante (**Esquema 94**).



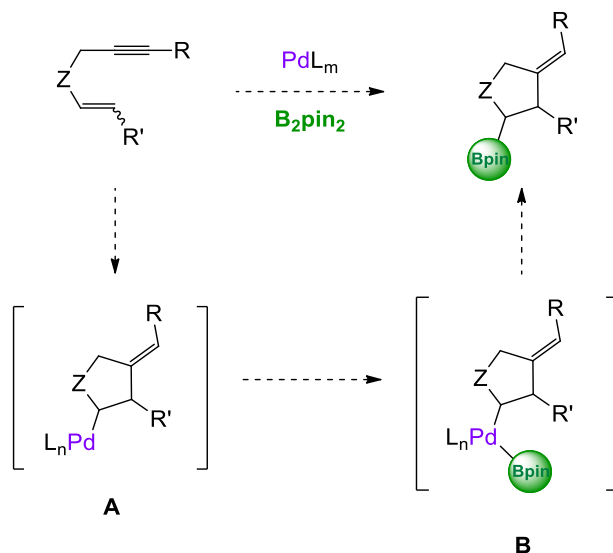
**Esquema 94**

### 3.1. Ciclación borilativa de 1,5-eninos

Las reacciones de ciclación de 1,n-eninos catalizadas por metales de transición constituyen algunas de las más importantes estrategias para la síntesis de estructuras carbo- o heterocíclicas altamente funcionalizadas. En el caso de los 1,5-eninos, existen numerosas referencias bibliográficas que demuestran el potencial sintético de estos

productos en reacciones de ciclación catalizadas por Au,<sup>345</sup> Pt,<sup>346</sup> Ru,<sup>347</sup> y Cu<sup>348</sup> así como ciclaciones electrófilas en procesos inducidos por precursores de yodonio.<sup>349</sup>

En esta sección se ha intentado llevar a cabo la extensión de la reacción de ciclación borilativa catalizada por Pd a otro tipo de especies poliinsaturadas, como son los 1,5-eninos, con el propósito de obtener alquilboronatos como intermediarios útiles sintéticamente (**Esquema 119**).



Esquema 119

La formación de alquilboronatos a partir de 1,5-eninos puede tener lugar a través de procesos de ciclometalación oxidante o procesos de hidropaladación del alquino lo cual conduciría a la formación del intermedio de alquil-paladio **A**, que seguido de una reacción de transmetalación y un proceso de eliminación reductora C-B daría lugar a la

<sup>345</sup> (a) Lopez-Carrillo, V.; Huguet, N.; Mosquera, A.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10972-10978. (b) Huguet, N.; Echavarren, A. M. *Synlett* **2012**, *23*, 49-53. (c) Pradal, A.; Chen, Q.; dit Bel, P. F.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Synlett* **2012**, *23*, 74-79. (d) Hashmi, A. S. K.; Yang, W.; Rominger, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6576-6580. (e) Chen, Chun-Hao; Tsai, Yen-Ching; Liu, Rai-Shung *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4599-4603.

<sup>346</sup> (a) Sun, J.; Conley, M. P.; Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9705-9710. (b) Nelsen, D. L.; Gagne, M. R. *Organometallics* **2009**, *28*, 950-952.

<sup>347</sup> (a) Chen, Y.; Ho, D. M.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12184-12185. (b) Debleds, O.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1562-1563. (c) Fukamizu, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2534-2537.

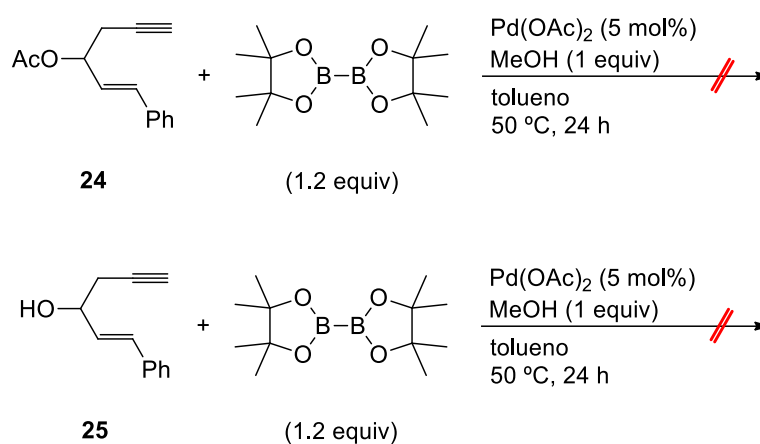
<sup>348</sup> (a) Shi, S.; Sun, L.-L.; Liao, Z.-Y.; Zhang, X.-G. *Synthesis* **2012**, *44*, 966-972. (b) Zhang, J.; Wu, D.; Chen, X.; Liu, Y.; Xu, Z. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4799-4808.

<sup>349</sup> (a) Crone, B.; Kirsch, S. F.; Umland, K-D *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4661-4664. (b) Pradal, A.; Nasr, A.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5222-5225. (c) Huber, F.; Kirsch, S. F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2780-2785. (d) Xin, X.; Wang, D.; Wu, F.; Li, X.; Wan, B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4065-4074.



formación final del compuesto cíclico borilado. En este proceso también existe la posibilidad de que se formasen ciclobutanos con el alqueno exocíclico aunque es un proceso menos probable debido a la elevada tensión que soportaría el ciclo.

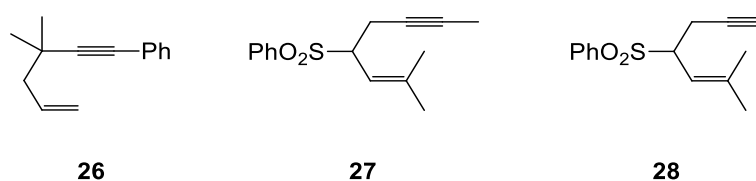
El estudio comenzó con la síntesis de los sustratos **24** y **25** siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía (indicados en la *Parte Experimental* de esta tesis doctoral). A continuación se sometieron a las condiciones estándar de ciclación borilativa desarrolladas en nuestro grupo de investigación, usando como catalizador  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y como agente borilante principal el  $\text{B}_2(\text{pin})_2$  (**Esquema 120**).



**Esquema 120**

Los 1,5-eninos **24** y **25** resultaron ser muy poco reactivos cuando se aplicaron dichas condiciones de reacción, recuperándose prácticamente la totalidad del producto de partida utilizado.

Se decidió sintetizar tres nuevos sustratos con alquinos internos y distintos grupos funcionales, los 1,5-eninos **26**, **27** y **28** (**Figura 16**). Estos nuevos compuestos se ensayaron bajo las condiciones de reacción arriba indicadas pero al igual que los casos anteriores, las reacciones no tuvieron lugar recuperándose los productos de partida empleados.

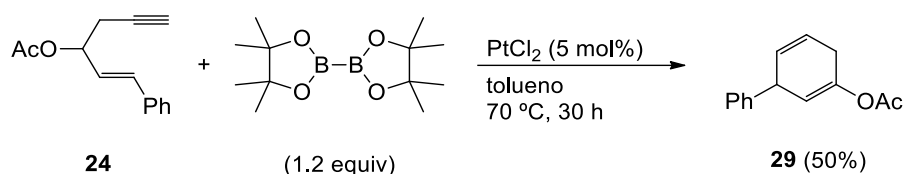


**Figura 16**

Se llevaron a cabo ensayos de la reactividad de estos sustratos utilizando  $\text{Pd}(\text{TFA})_2$  como catalizador, aumentando la carga catalítica así como la cantidad del agente borilante empleado en el proceso. Se probaron distintos disolventes (tolueno, THF) y condiciones de temperatura, sin embargo los resultados obtenidos de las reacciones de ciclación borilativa no han resultado satisfactorios ya que en la mayoría de los casos, el producto de partida se ha recuperado prácticamente inalterado.

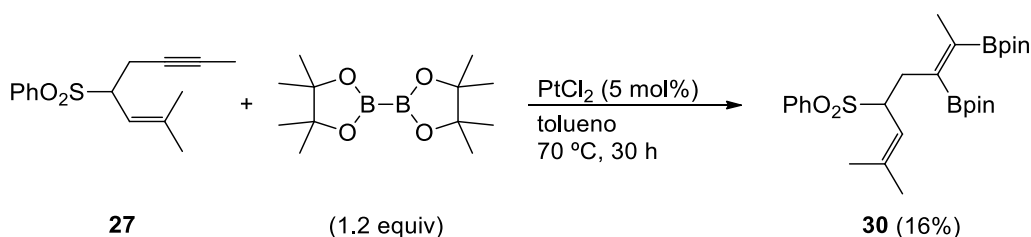
Se debe destacar que no hay precedentes bibliográficos de reacciones de ciclación de 1,5-eninos catalizadas por complejos de Pd, por lo que se intentó explorar otros metales de transición, como por ejemplo el Pt, con la intención de conseguir la formación de nuevos enlaces C-C y enlaces C-B y poder obtener así especies mono o diboriladas. Para ello se utilizó como catalizador  $\text{PtCl}_2$  y como agente borilante principal el  $\text{B}_2(\text{pin})_2$ .

La reacción del 1,5-enino **24** con  $\text{PtCl}_2$  y  $\text{B}_2(\text{pin})_2$  dio lugar a la formación del producto de cicloisomerización **29** después de 30 horas de reacción (**Esquema 121**).



**Esquema 121**

Cuando el sustrato utilizado fue el 1,5-enino **27**, bajo las mismas condiciones de reacción, se obtuvo el producto resultante de la diboración del alquino sin ciclar con un rendimiento del 16% (**Esquema 122**).



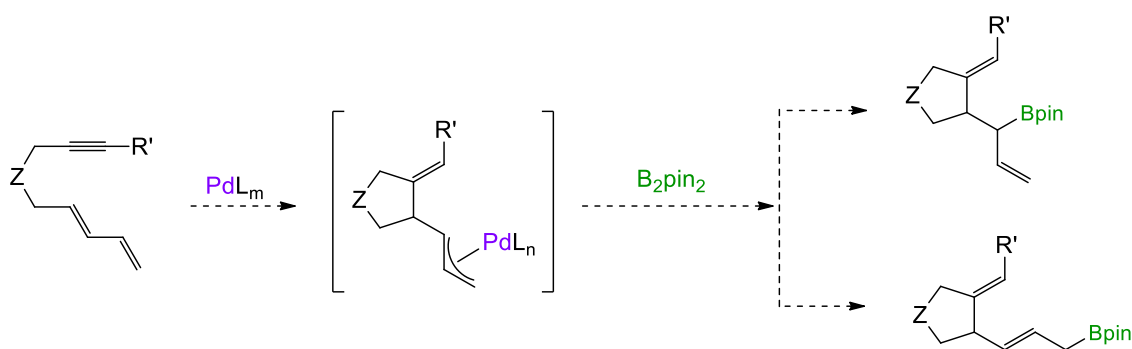
**Esquema 122**

Estas reacciones han sido ensayadas aumentando la cantidad de catalizador y del agente borilante, variando la temperatura del proceso y los disolventes empleados.

También se llevó a cabo la adición de KOMe y MeOH para favorecer procesos de transmetalación. Pese a los cambios realizados no se pudo mejorar los resultados obtenidos.

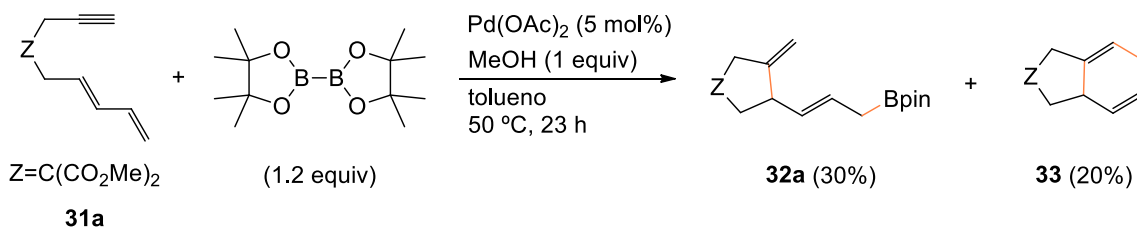
### 3.2. Ciclación borilativa de dieninos

El objetivo principal de este bloque experimental consiste en el estudio de la formación de nuevos enlaces C-C y C-B en una única operación sintética, lo que supone llevar a cabo una extensión de la reacción de ciclación borilativa, desarrollada en nuestro grupo de investigación, sobre nuevos sustratos poliinsaturados. Para ello, se analizó el comportamiento de 1,6-eninos que incorporan un grupo alqueno conjugado al doble enlace de la molécula, con la intención de poder sintetizar alilderivados (**Esquema 123**).



Esquema 123

Cuando se aplicaron las condiciones de ciclación borilativa<sup>201</sup> sobre el dienino **31a**, se obtuvo uno de los alilboronatos esperados **32a** con bajo rendimiento (30%) (**Esquema 124**).<sup>350</sup>



Esquema 124

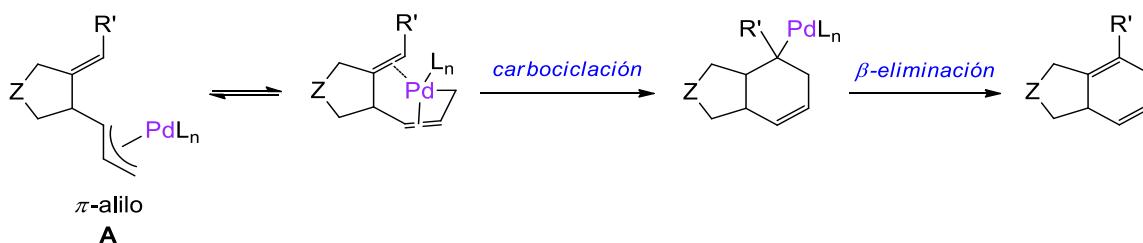
<sup>201</sup> Marco-Martínez, J.; López-Carrillo, V.; Buñuel, E.; Simancas, R.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1874-1875.

<sup>350</sup> En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN se observa la presencia de una pequeña cantidad de pinacol.

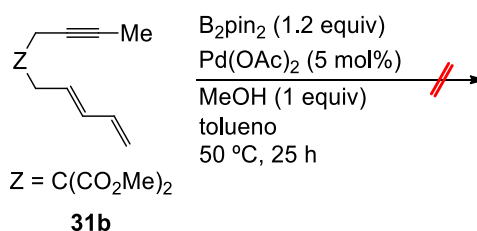
Junto con el alilboronato **31a**, se obtuvo el producto de una cicloadición formal [4+2], pero no se observó la presencia del otro posible regioisómero del alilboronato. Tras 23 horas de reacción, la transformación no llegó a completarse y se recuperó una pequeña cantidad del producto de partida.

Para tratar de conseguir la conversión total del sustrato, se analizó la reacción después de prolongar el tiempo de reacción (72 h) y se comprobó que el alilboronato **31a** sufre una descomposición paulatina. Por otro lado, transcurrido un cierto tiempo, se realimentó la reacción con Pd(OAc)<sub>2</sub> y B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (5 mol% y 0.5 equiv respectivamente) pero se observó que la adición extra del catalizador y del agente de borilación favorecía el desarrollo de otros procesos secundarios. Cabe mencionar que en ninguno de los dos casos se logró completar la reacción ni aumentar el rendimiento del producto deseado.

El producto de cicloisomerización **33** se podría formar a partir de una inserción 1,2 del alqueno en el enlace Pd-C en la especie  $\pi$ -alilo de Pd, con la regioquímica opuesta a la observada habitualmente para la reacción de Oppolzer de homólogos superiores, y una posterior  $\beta$ -eliminación de hidrógeno (**Esquema 125**).



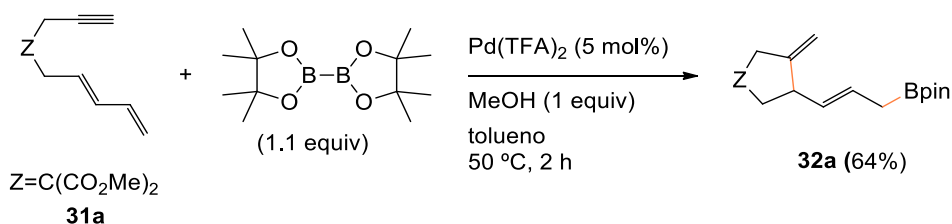
Durante el estudio de reactividad de los 1,6-eninos, los eninos con alquinos internos demostraron ser más reactivos que aquellos sin sustituyentes en el triple enlace. Por eso, se preparó el dienino **31b** que posee un metilo en el alquino (**Esquema 126**).



Pero tras 25 horas de reacción, se recuperó un 60% del producto de partida y una mezcla de productos que no pudieron ser identificados. A pesar de aumentar el tiempo de reacción y de realimentar la reacción con  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y  $\text{B}_2\text{pin}_2$ , no se logró aumentar la conversión del sustrato **31b**.

Con la intención de mejorar los resultados obtenidos se llevó a cabo una optimización de las condiciones de reacción mediante el empleo de otros catalizadores de paladio, como  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  o  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{dba}$ . También se ensayó el empleo de aditivos como el  $\text{AgBF}_4$ , la adición de distintos ligandos como  $\text{P}(\text{OMe})_3$ ,  $\text{P}(\text{OPh})_3$  o  $\text{P}(\text{OEt})_3$ , así como variaciones de la temperatura de la reacción pero estas modificaciones no condujeron a una mejora de los resultados obtenidos. Esto está de acuerdo con observaciones anteriores. Así, Trost describió que en las reacciones de cicloisomerización de 1,7-eninos con  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  como catalizador, la utilización de ligandos inhibía la reacción.<sup>146e</sup> Además, en un trabajo posterior sobre la ciclación estannilativa de 1,6-eninos catalizada por Pd, Lautens observó un resultado similar. En estos casos, los autores sugerían como posible explicación que los ligandos de tipo fosfina pueden ocupar las vacantes de coordinación del Pd que se requieren para la reacción de ciclación.<sup>351</sup>

Sin embargo, se observó que con la sustitución del  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  por  $\text{Pd}(\text{TFA})_2$  los resultados obtenidos mejoraban considerablemente. De esta manera se consiguió la formación del alilboronato **32a** con un rendimiento del 64% y con una conversión total del producto de partida (**Esquema 127**).



**Esquema 127**

<sup>146e</sup> (e) Trost, B. M.; Li, Y. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6625-6633.

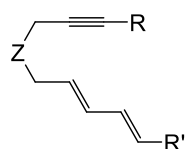
<sup>351</sup> Lautens, M.; Mancuso, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 671-673.

El análisis de esta reacción por GS-FID a partir de la elaboración de una recta de calibrado, utilizando dodecano como patrón interno, permitió determinar un rendimiento del 69% para la formación del alilboronato **32a**.

Tras encontrar un catalizador adecuado para llevar a cabo esta reacción, se realizaron diversos ensayos con el fin de disminuir la cantidad de  $B_2pin_2$  empleada, para minimizar los posibles problemas durante la etapa de purificación, y rebajar la carga catalítica. Los mejores resultados se obtuvieron aplicando las condiciones descritas en el **Esquema 127**.

Asimismo, se estudió el efecto de la variación en la concentración con respecto a las condiciones habituales (0.2 M), pero las pruebas con concentraciones mayores o menores no produjeron ninguna mejoría en la formación del alilboronato **32a**.

En vista de los resultados obtenidos se estudió la generalidad del proceso aplicando estas condiciones de reacción a diferentes dieninos con modificaciones estructurales basadas en la sustitución en el alquino, en el dieno y en la variación del grupo conector que une las cadenas carbonadas que contienen las insaturaciones. (**Figura 17**).<sup>352</sup>



R = H, Me, TMS, Ph

R' = H, Me

Z =  $C(CO_2Me)_2$ , NTs

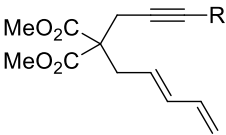
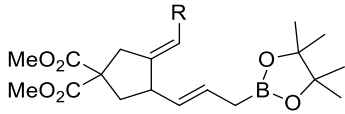
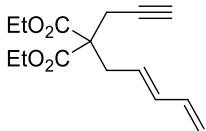
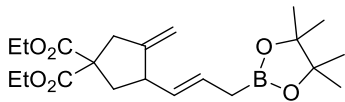
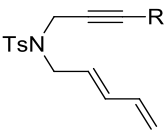
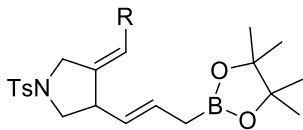
**Figura 17**

Los resultados obtenidos se muestran recogidos en la siguiente tabla (**Tabla 1**)

---

<sup>352</sup> López-Durán, R.; Martos-Redruejo, A.; Buñuel, E.; Pardo-Rodríguez, V.; Cárdenas, D. J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10691-10693.

Tabla 1

	Sustrato	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>
				
1	<b>31a</b>	3	<b>32a</b> : R = H,	64
2	<b>31b</b>	4.5	<b>32b</b> : R = Me	55
3	<b>31c</b>	5	<b>32c</b> : R = TMS	53 <sup>b</sup>
4	<b>31d</b>	8.5	<b>32d</b> : R = Ph	49
5	<b>31e</b>	6.5	<b>32e</b> : R = <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50
6	<b>31f</b>	8	<b>32f</b> : R = tienilo	55
				
7	<b>31g</b>	4.5	<b>32g</b> : R = H	57
				
8	<b>31h</b>	18	<b>32h</b> : R = Me	47 <sup>b</sup>
9	<b>31i</b>	4.5	<b>32i</b> : R = H	38

<sup>a</sup>Rendimientos de los productos aislados. <sup>b</sup>Para conseguir la conversión total del producto de partida, después de varias horas, se añadió una cantidad extra de Pd(TFA)<sub>2</sub> 5 mol % y la temperatura de la reacción se elevó hasta 70 °C.

Se observó que los productos obtenidos, resultantes de una 1,9-hidroboración formal de los 1,3-dien-8-eninos empleados, eran aislados con rendimientos similares a excepción de los dienos derivados de la tosilamida, que proporcionaron rendimientos inferiores (entradas **8** y **9**; **Tabla 1**). Esta metodología representa un nuevo método de preparación de *N*-heterociclos con un grupo alilboronato en su estructura por lo que resulta de gran interés.

También se llevó a cabo la preparación de dieninos que presentaban sustitución en alqueno terminal. De esta manera se obtuvieron los alilboronatos **32j** y **32k** como únicos diastereoisómeros con buenos rendimientos<sup>353</sup> (**Tabla 2**).

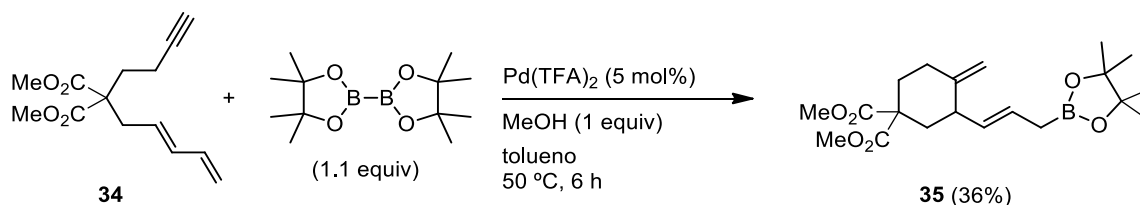
Tabla 2

	Sustrato	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
10	<b>31j</b>	18	<b>32j</b> : R = H	68 <sup>a</sup>
11	<b>31k</b>	4.5	<b>32k</b> : R = Me	74 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Sólo se observó un isómero por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN

Como se puede observar, ha sido posible la extensión de esta reacción sobre una gran variedad de dieninos, dando lugar a la formación estereoselectiva de alilboronatos con una misma configuración del doble enlace C-C, fruto del transcurso estereoquímico de la reacción.

También se ensayaron estas condiciones de reacción sobre otro sustrato homólogo, el 1,7-enino **34**, donde el alqueno está conjugado a un nuevo doble enlace. Se obtuvo el alilboronato cíclico de 6 miembros **35**, con un rendimiento del 36% (**Esquema 128**).



Esquema 128

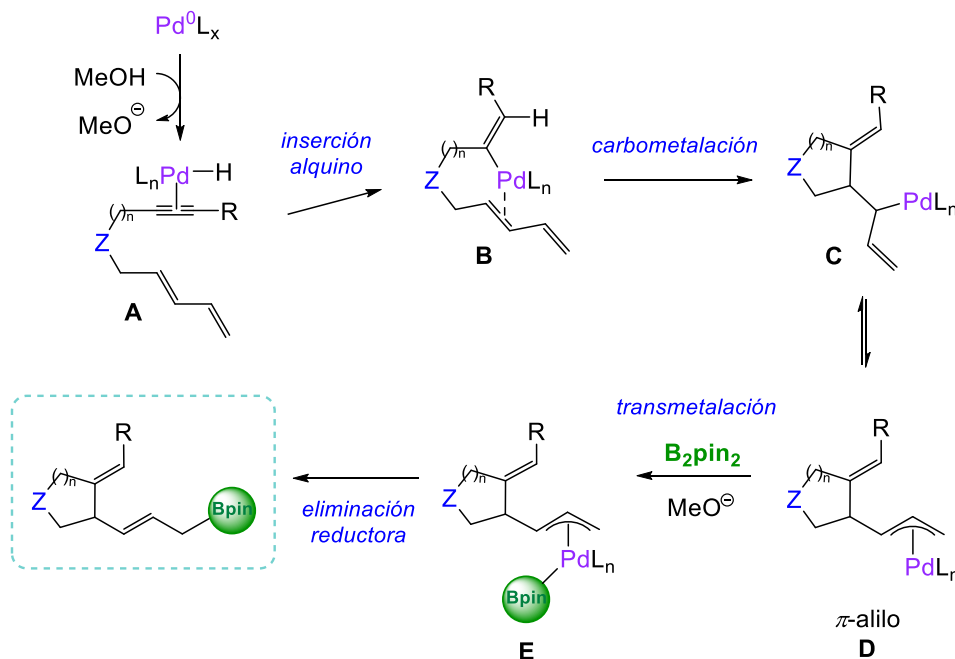
La ciclación borilativa de este sustrato puede verse dificultada debido a la mayor flexibilidad que presenta la cadena carbonada obstaculizando el proceso de ciclación.

<sup>353</sup> Configuración relativa no determinada.



Además, la mayor reactividad del dieno conjugado podría dar lugar a procesos secundarios no deseados.

De acuerdo con los productos obtenidos y teniendo en cuenta el mecanismo de reacción de ciclación borilativa sugerido para los 1,6-eninos, un mecanismo razonable por el que podría transcurrir esta reacción sería el siguiente: (**Esquema 129**).



**Esquema 129**

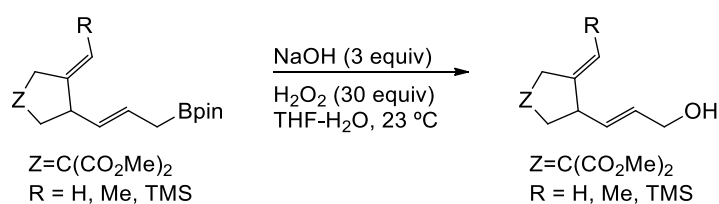
La reacción probablemente comienza con la reducción del precatalizador ( $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ ), dando lugar a especies de  $\text{Pd}(0)$  activas en el medio de reacción. Esta reacción de reducción a  $\text{Pd}(0)$  podría resultar de una  $\beta$ -eliminación en el ligando acetato, aunque también podría ser promovido por el alcohol añadido o derivar de la doble transmetalación del  $\text{B}_2(\text{pin})_2$  seguida de una eliminación reductora. A continuación, podría plantearse la adición oxidante del  $\text{B}_2(\text{pin})_2$  a  $\text{Pd}(0)$  o reacciones de metátesis de complejos  $\text{Pd}$ -alquino y el diboronato. No obstante, los cálculos recogidos en la bibliografía<sup>354</sup> claramente indican que ambos procesos resultan desfavorables y nada probables. Así que proponemos que la reacción continúa con la formación de un complejo de hidruro de  $\text{Pd}$ , mediante la protonación de la especie de  $\text{Pd}(0)$  por el alcohol. Este complejo de hidruro de  $\text{Pd}$  promovería la hidropaladación del alquino, por

<sup>354</sup> Cui, Q.; Musaev, D. G.; Morokuma, K. *Organometallics* **1998**, 17, 1383-1392.

inserción 1,2 del alquino en el enlace Pd-H dando lugar a la formación del intermedio de alquenil-Pd, **B**.<sup>355</sup> A continuación un proceso de carbometalación daría lugar a la formación de los intermedios  $\eta^1$  y/o  $\eta^3$  de  $\pi$ -alilo de Pd **C** y **D** los cuales podrían coexistir en disolución. Debido a que no se emplean ligandos adicionales, suponemos que la especie formada sea el complejo de  $\eta^3$ -alilo. Posteriormente se produciría una transmetalación con el B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> presente en el medio seguido de una reacción de eliminación reductora B-C que conduciría a la formación del alilboronato y regeneraría la especie catalíticamente activa de Pd(0).

En un principio el intermedio **E** podría dar lugar a la formación de dos posibles regioisómeros. Sin embargo, el proceso es altamente regioselectivo y da lugar al isómero con el fragmento alílico interno en todos los casos.<sup>356</sup> Este resultado es interesante ya que contrasta con los resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación relativos a la ciclación borilativa de aleninos en los que es posible la formación de ambos regioisómeros.<sup>213</sup>

Con el propósito de demostrar la utilidad de los compuestos borilados obtenidos, se ensayaron algunas reacciones de funcionalización. Los alilboronatos **32a-c** se sometieron a condiciones estándar de oxidación, disolución acuosa básica y en presencia de un gran exceso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (33% w/v),<sup>6b</sup> proporcionando los correspondientes alcoholes alílicos con excelentes rendimientos (**Esquema 130, Tabla 3**).



Esquema 130

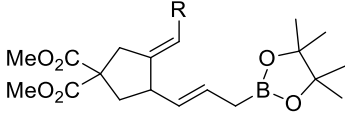
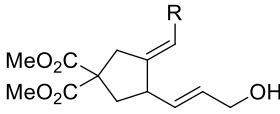
<sup>6(b)</sup> Snyder, H. R.; Kuck, J. A.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 105-111.

<sup>213</sup> Pardo-Rodríguez, V.; Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4548-4551.

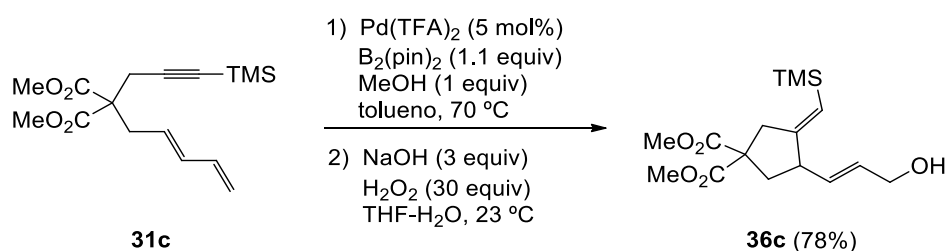
<sup>355</sup> Oh, C. H.; Jung, H. H.; Kim, K. S.; Kim, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 805-808.

<sup>356</sup> Larsson, J. M.; Szabó, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 443-455.

Tabla 3

	Sustrato	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>
				
1	<b>32a</b>	1.5	<b>36a</b> : R = H	90
2	<b>32b</b>	1.5	<b>36b</b> : R = Me	92
3	<b>32c</b>	13	<b>36c</b> : R = TMS	83

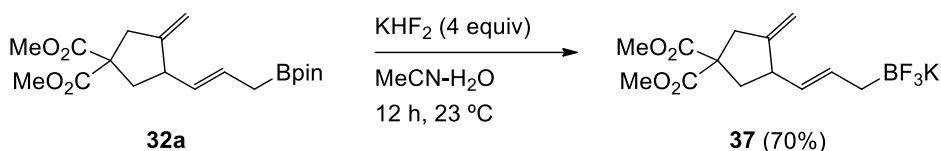
La oxidación se llevó a cabo sobre el crudo de reacción obtenido a partir del sustrato **32c**, sin el aislamiento del alilboronato correspondiente. Se obtuvo el alcohol alílico **36c** con un rendimiento del 78%, mejorando el resultado obtenido en comparación con la oxidación realizada tras el aislamiento del alilboronato **32c** (Esquema 131).



Esquema 131

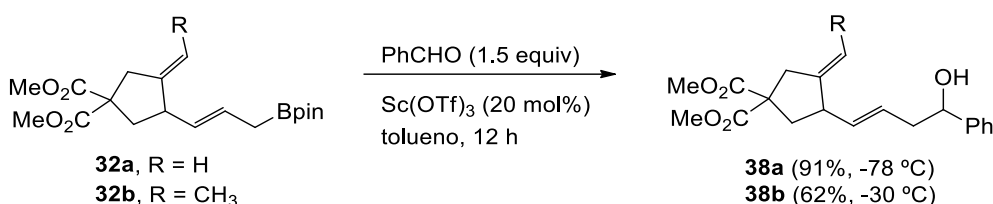
Se han llevado a cabo otro tipo de transformaciones que permiten ilustrar el alto potencial sintético que presentan los derivados borilados obtenidos. Entre ellas se encuentra la formación de sales de trifluoroborato, que son sustratos habitualmente empleados como nucleófilos en reacciones de acoplamiento de Suzuki.<sup>357</sup> Para realizar esta transformación se utilizó el alilboronato **32a** que condujo a la formación de la sal de trifluoroborato **37** con un rendimientos del 70% después de 12 horas de reacción a temperatura ambiente (Esquema 132).

<sup>357</sup> (a) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4289-4292. (b) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V.; Lough, A. J. *Synthesis* **2000**, 990-998. (c) Nowrouzi, F.; Thadani, A. N.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2631-2634. (d) Yamamoto, Y.; Takada, S.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 704-705. (e) Yamamoto, Y.; Takada, S.; Miyaura, N. *Organometallics* **2009**, *28*, 152-160. (f) Solin, N.; Wallner, O. A.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 689-691. (g) Wallner, O. A.; Szabó, K. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6976-6983. (h) Aydin, J.; Rydén, A.; Szabó, K. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1867-1870.



Esquema 132

También se llevó a cabo el ensayo de reacciones de alilación de los boronatos sintetizados con aldehídos utilizando ácidos de Lewis como catalizadores (**Esquema 133**).<sup>358</sup>



Esquema 133

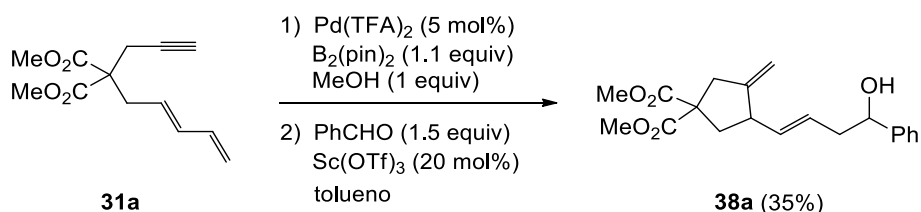
Cuando los alilboronatos **32a** y **32b** se sometieron a las condiciones estándar de alilación en presencia de benzaldehído y  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  como ácido de Lewis, se obtuvieron los alcoholes homoaalílicos **38a** y **38b** como una mezcla de productos, posiblemente diastereoisómeros (las molécula contiene dos centros estereogénicos), los cuales no pudieron ser separados. Estos productos son el resultado de la reacción de alilación en el carbono  $\alpha$  del boronato. Esta inusual regioselectividad ha sido recientemente descrita y puede ser consecuencia de la presencia del ácido de Lewis en el medio de reacción o la isomerización del aducto en posición  $\gamma$ .<sup>359</sup> Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando una mezcla tolueno: $\text{MeOH}$  en proporción 1:1 se obtuvo el producto de alilación lineal **38a** con un rendimiento del 63% como una mezcla inseparable de diastereoisómeros.

La configuración *E* del doble enlace alílico C-C fue asignada después de resolver la constante de acoplamiento del producto **38b**. En la mezcla de productos se puede medir una constante de acoplamiento de aproximadamente 15 Hz.

<sup>358</sup> (a) Hall, D. G. *Synlett* **2007**, 1644-1655. (b) Rauniyar, V.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4518-4519.

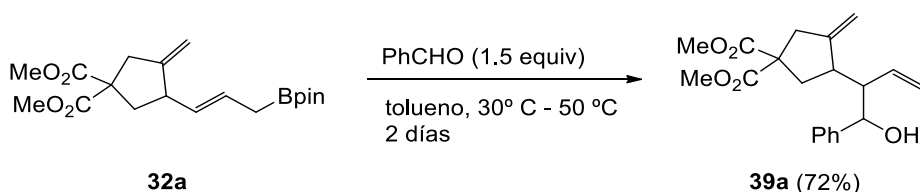
<sup>359</sup> (a) Kobayashi, S.; Endo, T.; Ueno, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12262-12265. (b) S.; Kobayashi, T.; Endo, Schneider, U.; Ueno, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1260-1262. Isomerización de los aductos en posición  $\gamma$ -. (c) Tan, K.-T.; Cheng, S.-S.; Cheng, H.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2958-2963. (d) Selander, N.; Szabó, K. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5695-5698.

Así mismo, se ensayó la reacción de alilación con benzaldehído directamente sobre el crudo de reacción procedente del sustrato **31a**, sin aislar previamente el alilboronato **32a**. Se obtuvo el alcohol homoalílico **38a** con un rendimiento del 35% (**Esquema 134**) demostrando la utilidad sintética de la reacción para la síntesis estereoselectiva de alcoholes homoalílicos.<sup>360</sup>



Esquema 134

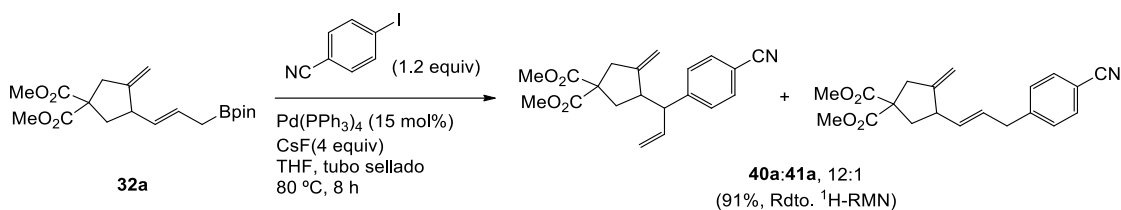
También se ensayó esta reacción de alilación sin utilizar un ácido de Lewis. En esta ocasión se obtuvo el producto de alilación en posición  $\gamma$  **39a**, como una mezcla de diastereoisómeros con un rendimiento del 72% (**Esquema 135**). La formación de este regioisómero se justifica con el mecanismo normalmente aceptado que involucra la coordinación del aldehído al átomo de B, que tiene lugar fácilmente en ausencia de otro ácido de Lewis.



Esquema 135

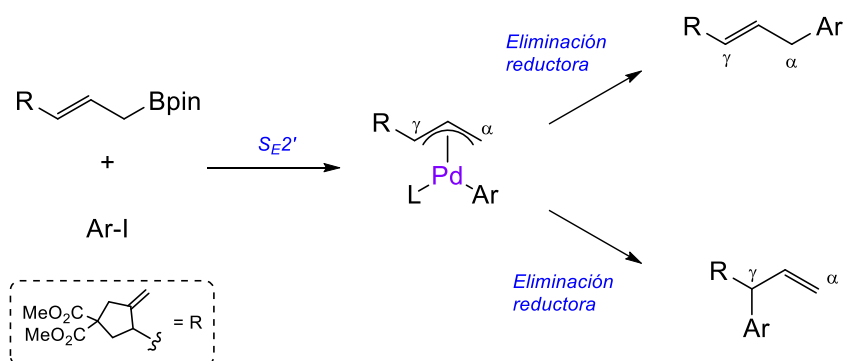
Finalmente, se realizaron algunos ensayos utilizando condiciones descritas en la bibliografía para el acoplamiento de Suzuki con yodoarenos, empleando el alilboronato sintetizado **32a** como nucleófilo en el medio de reacción (**Esquema 136**).

<sup>360</sup> (a) Selander, N.; Kipke, A.; Sebelius, S.; Szabó, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13723-13731. (b) G. W.; Kabalka, B.; Venkataiah, Dong, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4209-4211. (c) H.; Ito, T.; Okura, K.; Matsuura, Sawamura, M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 560-563. (d) Szabo, K. J.; Deng, H.; Eriksson, L. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 9207-9210.



Esta reacción no es completamente regioselectiva ya que da lugar a la formación de los productos de acoplamiento ramificado (**40a**) y lineal (**41a**), siendo sorprendentemente este último, resultante de acoplamiento por el carbono alílico interno, el producto mayoritario.<sup>361</sup> Los productos **40a** y **41a** no pudieron ser separados mediante cromatografía en columna. Sin embargo, sí se pudieron separar mediante GC-MS. Este análisis reveló que **40a** era una mezcla de diastereoisómeros en proporción aproximada 1:1.

Tras la etapa de transmetalación, la formación de los regioisómeros **40a** y **41a** se podría explicar a través de la evolución del intermedio de (alil)(aril)Pd(II) por dos vías divergentes en el proceso de eliminación reductora (**Esquema 137**).



Como contraste, hay que destacar los resultados obtenidos recientemente por Buchwald para la reacción de Suzuki de alilboronatos 3-mono- y 3,3-disustituídos empleando diferentes tipos de dialquilarilfosfinas voluminosas.<sup>362</sup> En estos casos, se

<sup>361</sup> Formación del producto de acoplamiento alílicos lineales en reacciones de Suzuki: (a) Godleski, S. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: New York, 1991; Vol. 4, Capítulo 3.3. (b) Szabó, K. J. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 136-143. (c) Jonasson, C.; Kritikos, M.; Bäckvall, J.-E.; Szabó, K. J. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 432-436.

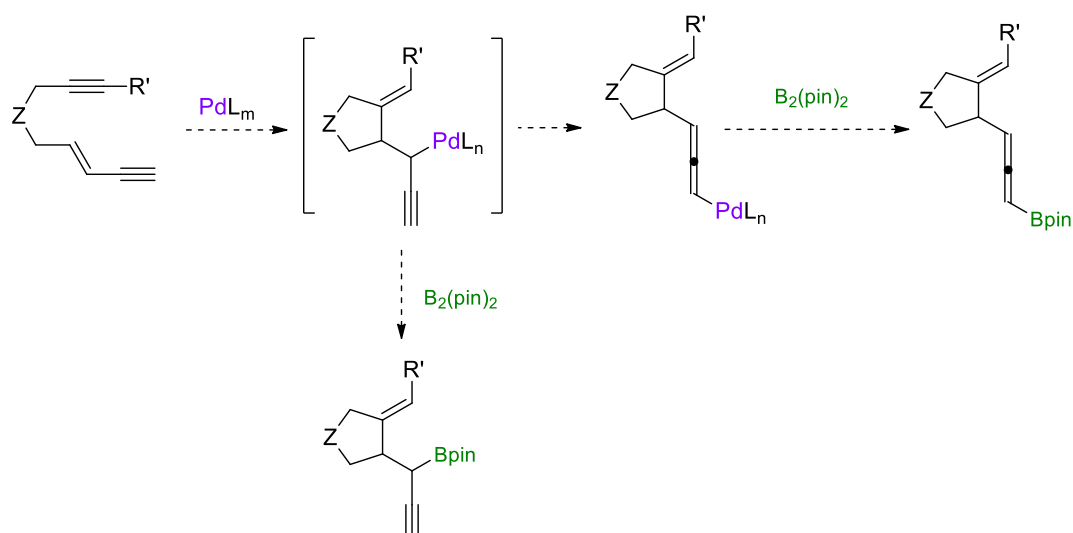
<sup>362</sup> (a) Yang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10642-10645. (b) Sebelius, S.; Olsson, V. J.; Wallner, O. A.; Szabó, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8150-8151.

puede controlar la regioquímica de la reacción empleando diferentes ligandos. El mecanismo propuesto difiere del mencionado más arriba. Así, la regioselectividad no quedaría fijada en la etapa de eliminación reductora, sino en la transmetalación. La unión bien del carbono  $\alpha$ , bien del carbono  $\gamma$  dependería del ligando utilizado. Los complejos  $\sigma$ -alilpaladio formados en cada caso experimentarían una rápida eliminación reductora con el ligando arilo que impediría la equilibración de ambos regioisómeros, e incluso la formación de un intermedio de  $\pi$ -alilpaladio. De este modo, el átomo de C inicialmente unido al Pd en la transmetalación sería el que quedaría arilado en el producto de la reacción.

En resumen, se ha desarrollado una nueva reacción de carbociclación 1,9-hidroborilativa de 1,3-dien-8-inos, en la cual la formación de dos nuevos enlaces uno C-C y otro C-B proporciona alilboronatos de manera general y en condiciones suaves de reacción, evitando el uso de reactivos altamente nucleófilos o básicos, siendo un proceso regioselectivo. Los alilboronatos carbo- y heterocíclicos que se obtienen, se pueden funcionalizar mediante reacciones de oxidación, formación de sales de trifluoroborato, reacciones de alilación con aldehídos y acoplamientos de Suzuki.

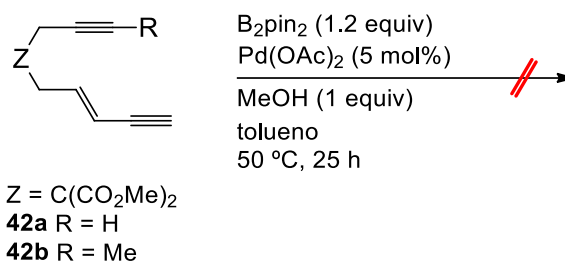
### 3.3. Ciclación borilativa de endiinos

En vista de los resultados obtenidos en la ciclación borilativa de dieniinos (1,3-dien-8-inos), se decidió explorar el comportamiento de otro tipo de sustratos conjugados, los 1,6-eninos que incorporan un alquino conjugado al doble enlace. Estos compuestos podrían abrir el camino hacia la síntesis de alenil- o propargil derivados (**Esquema 138**).



Esquema 138

En este caso, se prepararon los endiinos **42a** y **43b**, y se ensayaron bajo las condiciones de ciclación borilativa (**Esquema 94**, pág. 125), pero con ninguno de los sustratos sintetizados se observó la presencia de los propargil- ni alenilboronatos esperados. El endiino **42a** resultó ser muy reactivo en dichas condiciones, y se obtuvo una mezcla de reacción compleja. El endiino **42b**, sin embargo, no presentó ninguna reactividad en las mismas condiciones y se recuperó inalterado en su totalidad (**Esquema 139**).

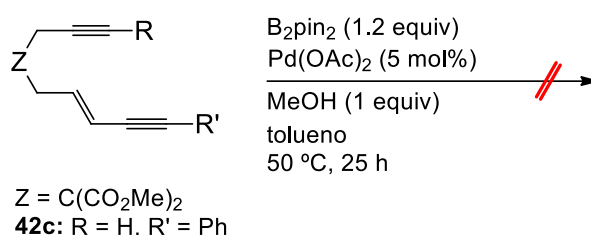


Esquema 139

Con la intención de obtener resultados positivos se llevó a cabo un barrido de condiciones de reacción, mediante el empleo de otros catalizadores de paladio, como por ejemplo, Pd(TFA)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·dba. También se ensayó, el empleo de aditivos, como el AgBF<sub>4</sub>, o la adición de distintos ligandos, como P(OMe)<sub>3</sub>, P(OPh)<sub>3</sub> o P(OEt)<sub>3</sub>, pero estas modificaciones no fueron eficaces. El empleo de otros disolventes así como las variaciones de la temperatura de la reacción tampoco proporcionaron una mejora de los resultados.



Respecto a la reactividad de 1,6-eninos que incorporan un alquino conjugado al doble enlace, se pensó que podían existir problemas de competencia entre ambos alquinos en el momento de iniciarse la reacción y que debido a esta razón, el proceso no evolucionase. Por ello, se sintetizaron nuevos sustratos y se probó su reactividad bajo las condiciones generales de ciclación borilativa catalizada por Pd(TFA)<sub>2</sub>. Estas pruebas se desarrollaron una vez comprobado que el Pd(TFA)<sub>2</sub> resultaba ser más eficiente como catalizador que el Pd(OAc)<sub>2</sub> en reacciones de ciclación borilativa de dieninos y de 1,7-eninos (**Esquema 140**).



Esquema 140

Los resultados obtenidos no fueron positivos debido a la falta de reactividad de los sustratos de partida por lo que no fue posible llevar a cabo la extensión de la metodología estudiada sobre este tipo de sustratos insaturados.

#### 4. Reacciones de carbonatos alílicos derivados de 1,6-eninos catalizadas por Pd

Durante los últimos años y tal como se ha reflejado en la *Introducción* de esta tesis doctoral, el estudio de reacciones de ciclación borilativa de especies poliinsaturadas catalizadas por Pd que se han desarrollado por nuestro grupo de investigación,<sup>201,207,208,209,213</sup> y por el grupo de Bäckvall,<sup>363</sup> tienen como objetivo la

<sup>201</sup> Marco-Martínez, J.; López-Carrillo, V.; Buñuel, E.; Simancas, R.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1874-1875.

<sup>207</sup> Pardo-Rodríguez, V.; Buñuel, E.; Collado-Sanz, D.; Cárdenas, D. J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10517-10519.

<sup>208</sup> Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; Muñoz-Rodríguez, R.; Cárdenas, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3619-3621.

<sup>209</sup> Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; López-Durán, R.; Cárdenas, D. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2734-2741.

<sup>213</sup> Pardo-Rodríguez, V.; Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4548-4551.

<sup>201</sup> Marco-Martínez, J.; López-Carrillo, V.; Buñuel, E.; Simancas, R.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1874-1875.

<sup>363</sup> (a) Deng, Y.; Bartholomeyzik, T.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6283-6287. (b) Persson, A. K. A.; Jiang, T.; Johnson, M. T.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6155-6159.

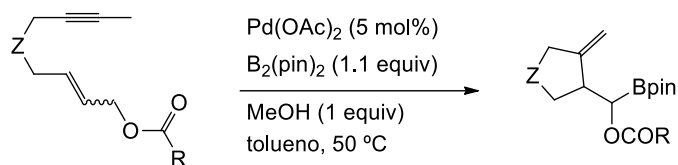
preparación de boronatos cíclicos en presencia de grupos funcionales, evitando el uso de intermedios altamente nucleófilos.

Con el propósito de continuar con el estudio de la metodología desarrolla en nuestro grupo, se trató de extender dicha reacción a 1,6-eninos que contienen un grupo alilcarbonato es su estructura para intentar sintetizar especies boriladas carbo- y heterocíclicas de 5 o 6 miembros.

#### 4.1. Reacciones de formación de alilboronatos catalizadas por complejos (NHC)-Pd

En el siguiente bloque se detalla la nueva metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación para la síntesis de alilboronatos a partir de 1,6-eninos que presentan en su estructura un grupo carbonato en posición alílica a través de una reacción de acoplamiento de Miyaura catalizada por Pd evitando la hidroborilación del alquino y el uso de bases fuertes.<sup>364</sup>

Trabajos preliminares desarrollados en nuestro grupo mostraron que la reacción de ciclación borilativa de 1,6-eninos que presentaban grupos acetato o derivados de ésteres como sustituyente de la posición alílica y en ausencia de ligandos, daban lugar a la formación de alquilboronatos homoalílicos de manera estereoselectiva. En este proceso, el éster alílico no interviene en la reacción, permaneciendo el enlace C-O inalterado (**Esquema 141**).<sup>201</sup>

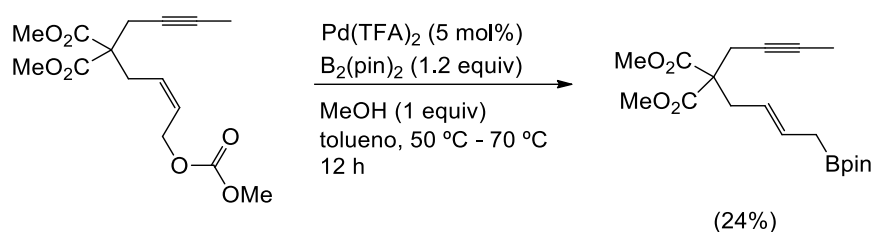


**Esquema 141**

<sup>364</sup> Martos-Redruejo, A.; López-Durán, R.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10094-10097

Además, cuando se llevó a cabo la reacción en presencia de fosfinas, se observó que se producía la cicloisomerización del enino sin que tuviera lugar la incorporación del boronato.

Sin embargo, la sustitución del éster de la posición alílica por un grupo carbonato condujo a una reactividad diferente. Así, cuando se aplicaron al 1,6-enino con un carbonato alílico en su estructura, las condiciones habituales para la ciclación borilativa desarrolladas en nuestro grupo de investigación, se observó la formación del alilboronato derivado, según se indica en el **Esquema 142**, que pudo ser aislado con un rendimiento del 24%. La reacción llevada a cabo empleando como catalizador  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  proporcionó un resultado similar.



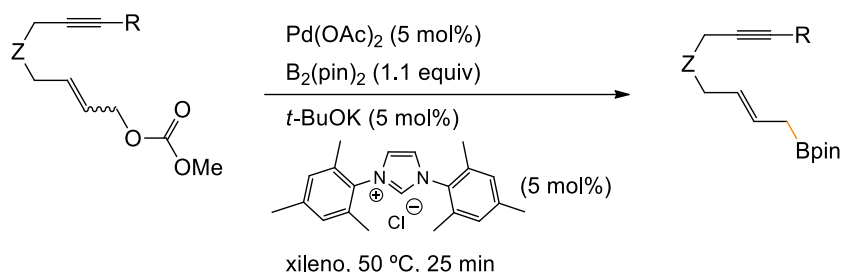
**Esquema 142**

La formación del alilboronato puede justificarse mediante una reacción de acoplamiento de Miyaura entre el carbonato alílico y  $\text{B}_2(\text{pin})_2$  catalizada por  $\text{Pd}(0)$  formado *in situ*. Es decir, en este caso, el sustituyente alílico se comporta como un grupo saliente en presencia del metal para generar un complejo de alilpaladio que evoluciona por transmetalación y eliminación reductora. No se produce en este caso la activación del alquino. Con el fin de aumentar el rendimiento se pensó en ensayar ligandos fuertemente dadores que aumentaran la densidad electrónica de los catalizadores para promover más fácilmente la adición oxidante del carbonato alílico. A este respecto, los ligandos carbeno heterocíclicos parecían una posibilidad más que razonable.

Los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) son ligandos electrónicamente similares a las fosfinas pero mucho más estables tanto en los medios de síntesis como en los de reacción. Debido a su especial forma de coordinación, este tipo de ligandos, estabilizan y activan los centros metálicos para su uso en diferentes procesos catalíticos.

Fürstner y colaboradores describieron por primera vez el acoplamiento de cloruros de arilo con pinacolborano en un proceso catalizado por un complejo de (NHC)-Pd.<sup>365</sup> Fernández aprovechó el gran potencial que ofrecen los complejos de (NHC)-Pd para llevar a cabo la activación del enlace B-B y desarrollar reacciones de 1,2-diboración de alquenos.<sup>366</sup>

En nuestro caso, el empleo del ligando IMes, formado por desprotonación *in situ* del cloruro de imidazolio con *t*-BuOK, ha permitido mejorar y extender la reacción de formación de alilboronatos a partir de 1,6-eninos que presentan en su estructura un grupo carbonato en posición alílica (**Esquema 143**).



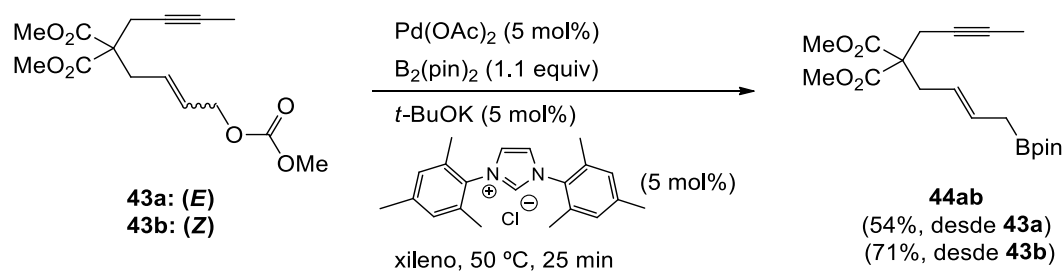
**Esquema 143**

Se ensayaron los 1,6-eninos **43a** y **43b** que, sometidos a las condiciones de reacción anteriormente indicadas, dieron lugar a la formación del alilboronato **44ab** con rendimientos del 54% y 71% respectivamente, consecuencia de una reacción de acoplamiento de Miyaura (**Esquema 144**).<sup>367</sup>

<sup>365</sup> (a) Fürstner, A.; Seider, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541-543. (b) Ma, Y.; Song, C.; Jiang, W.; Xue, G.; Cannon, J. F.; Wang, X.; Andrus, M. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4635-4638. (c) Otros procesos de formación de enlaces C-B promovidos por ligandos NHC: (a) Lee, K.; Zhugralin, A. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7253-7255.; Errata del documento *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12766. (b) Wu, H.; Radomkit, S.; O'Brien, J. M.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *134*, 8277-8285.

<sup>366</sup> Lillo, V.; Mas-Marzá, E.; Segarra, A. M.; Carbó, J. J.; Bo, C.; Peris, E.; Fernandez, E. *Chem. Commun.* **2007**, 3380-3382.

<sup>367</sup> Formación de alilboronatos a partir de acetatos alílicos: (a) Zhang, P.; Roundtree, I. A.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1416-1419. (b) Ishiyama, T.; Ahido, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6889-6892.



Esquema 144

Esta reacción es rápida, transcurre en menos de 30 minutos, en condiciones suaves de reacción (50 °C) y en ausencia de una base adicional, como suele ser habitual al emplear carbonatos como electrófilos. Tras la adición oxidante, la descarboxilación del ligando carbonato conduce a un alcóxido que promueve la transmetalación.

Se llevó a cabo la optimización del proceso empleando para ello distintos catalizadores como el  $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ , ligandos NHC y disolventes. También se estudió la influencia de la carga catalítica, la cantidad de  $\text{B}_2(\text{pin})_2$ , la concentración y la temperatura de la reacción. Sin embargo, no se pudo mejorar los resultados obtenidos y por lo tanto se establecieron las condiciones de reacción indicadas en el **Esquema 144** como las condiciones óptimas para este proceso.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos y con el fin de estudiar la generalidad de esta nueva reacción, se prepararon distintos 1,6-eninos con modificaciones estructurales en el triple enlace y en el grupo conector que une ambos fragmentos insaturados (**Figura 18**).

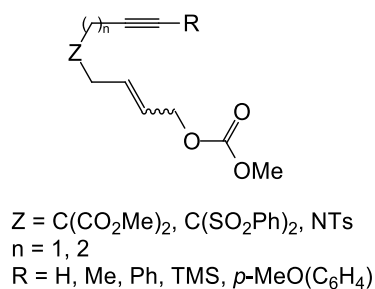
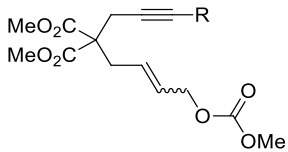
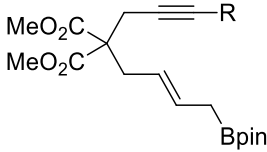
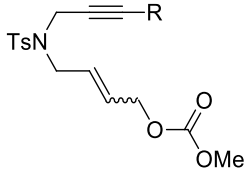
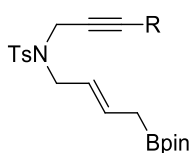


Figura 18

Con estos nuevos sustratos se procedió a la realización del estudio, obteniéndose los siguientes resultados (**Tabla 4**):

Tabla 4

	Sustrato	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>
			
1	<b>43a:</b> ( <i>E</i> ) R = Me	<b>44ab</b>	54
2	<b>43b:</b> ( <i>Z</i> ) R = Me	<b>44ab</b>	71
3	<b>43c:</b> ( <i>E</i> ) R = Ph	<b>44cd</b>	30
4	<b>43d:</b> ( <i>Z</i> ) R = Ph	<b>44cd</b>	47
			
5	<b>43e:</b> ( <i>E</i> ) R = Me	<b>44ef</b>	78
6	<b>43f:</b> ( <i>Z:E</i> ; 1:1.4) R = Me	<b>44ef</b>	63
7	<b>43g:</b> ( <i>E</i> ) R = TMS	<b>44gh</b>	69
8	<b>43h:</b> ( <i>Z:E</i> ; 0.4:1) R = TMS	<b>44gh</b>	67
9	<b>43i:</b> ( <i>Z</i> ) R = <i>p</i> -MeO(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	<b>44i</b>	72

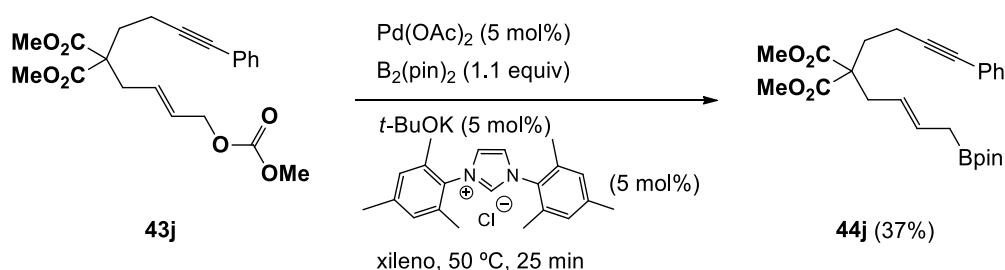
<sup>a</sup>Rendimientos de los productos aislados.

El proceso tiene lugar sobre una amplia variedad de sustratos de partida entre los que se pueden encontrar malonatos y *N*-tosil derivados. El alilboronato resultante siempre muestra la configuración (*E*) en el alqueno, independientemente de la configuración inicial del doble enlace C-C del producto de partida. La presencia del triple enlace en la estructura es perfectamente compatible con las condiciones de reacción aplicadas, permaneciendo inalterado en el producto final.

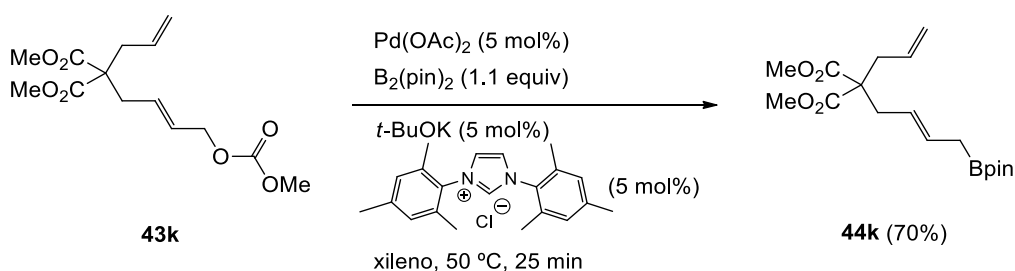
En este estudio se pudo observar que los sustratos con alquinos terminales y grupos conectores -NTs y -C(CO<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>, conducían a la formación del alilboronato esperado con muy bajos rendimientos dando lugar a mezclas de reacción complejas posiblemente debido a la existencia de procesos laterales. Sin embargo, la reacción tenía lugar sobre alquinos internos diferentemente sustituidos (derivados de alquilo, arilo, TMS y *p*-metoxifenilo).

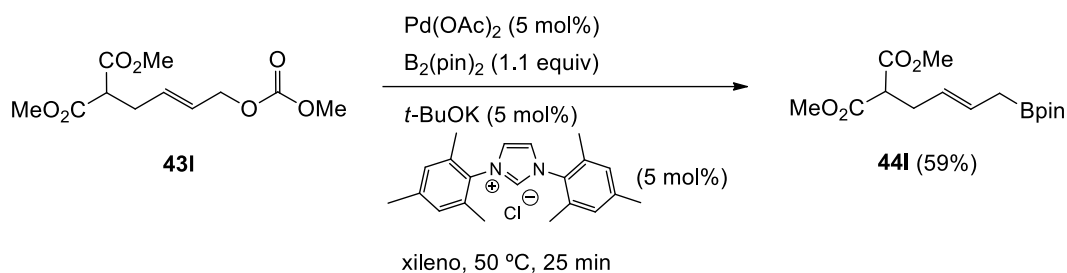
Los alquinos sustituidos con el grupo fenilo proporcionaron rendimientos inferiores que el resto de compuestos (**entradas 3 y 4, Tabla 4**). Sin embargo, el derivado de *p*-metoxifenilo **43i**, proporcionó el correspondiente alilboronato **44i** con un buen rendimiento (**entrada 9, tabla 4**). Del mismo modo, se consiguió sintetizar alilboronatos con grupos TMS que resultaron compatibles con la presencia de un alcóxido en el medio de reacción (**entradas 7 y 8, tabla 4**).

Esta reacción también se ensayó sobre otros sustratos derivados. Para estudiar la influencia del tamaño de la cadena se preparó el compuesto **43j**, el cual, bajo las condiciones de reacción establecidas proporcionó el alilboronato **44j** con un rendimiento del 37% (**Esquema 145**).

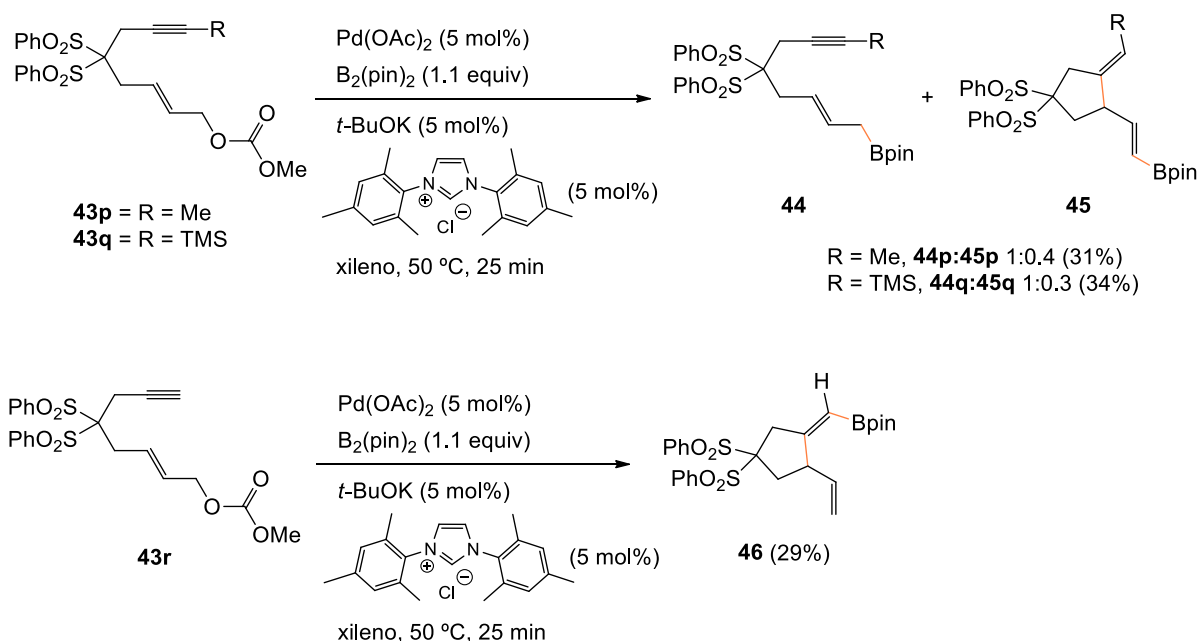


Del mismo modo, los compuestos **43k** y **43l** permitieron la obtención de los alilboronatos esperados con rendimientos moderados (**Esquemas 146 y 147**).



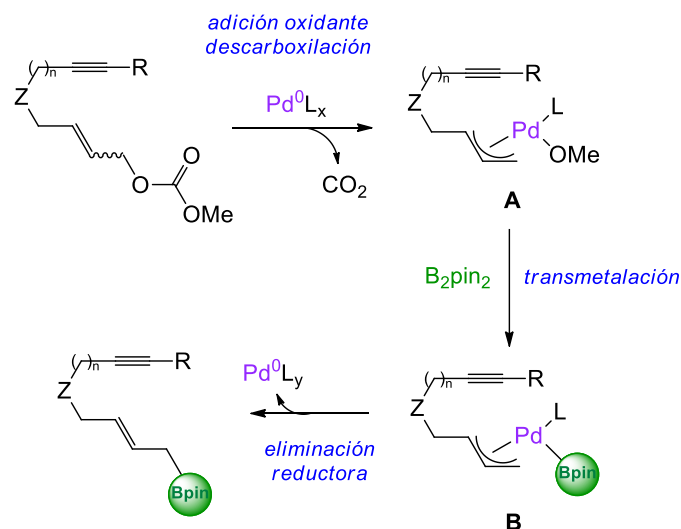


Los sustratos que presentaban como elemento conector de ambos fragmentos insaturados el grupo bis(fenilsulfonil)metano, dieron lugar a los alilboronatos esperados, con bajos rendimientos, formando parte de mezclas con isómeros que no pudieron ser separados. En estos casos, el análisis por  $^1\text{H}$ -RMN revela la formación de una mezcla de productos en la que se podría identificar el alquenilboronato **45** resultante de la ciclación borilativa del alilboronato **44**. Cuando se ensayó la reacción empleando el sustrato con el alquino terminal, se obtuvo el alquenilboronato **46** con un rendimiento del 29% (**Esquema 148**).<sup>207</sup>



En concordancia con los productos obtenidos y con los antecedentes bibliográficos estudiados, se muestra a continuación un mecanismo de reacción razonable para esta tipo de transformación (**Esquema 149**).





Esquema 149

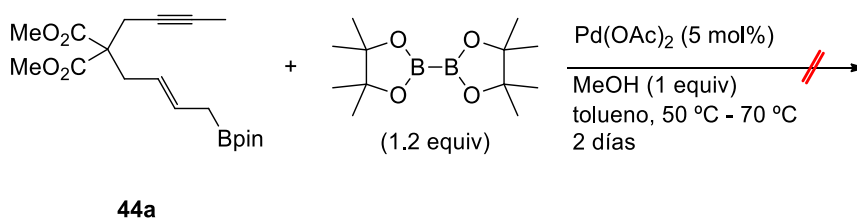
La reacción comenzaría con una reducción del precatalizador ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) a una especie de  $\text{Pd}(0)$  activa en el medio de reacción seguido de la adición oxidante del alilcarbonato. A continuación, la descarboxilación del ligando carbonato daría lugar a la formación del alcóxido de alilpaladio **A**, que por transmetalación originaría la formación del intermediario de borilpaladio **B**.<sup>368</sup> Este intermediario evolucionaría a través de una reacción de eliminación reductora C-B a la formación del alilboronato esperado y a la recuperación de la especie catalíticamente activa de  $\text{Pd}(0)$ .

Teniendo en cuenta la estructura lineal de los alilboronatos obtenidos en este proceso, se intentó llevar a cabo una reacción de diboración aplicando las condiciones estándar de ciclación borilativa desarrolladas en nuestro grupo de investigación (**Esquema 160**). Sin embargo, la obtención del compuesto diborilado no fue posible recuperándose prácticamente todo el producto de partida.

<sup>203</sup> Ciclaciones de 1,7-eninos: Geis, O.; Schmalz, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 911-914. (b) Blanco-Urgoiti, J.; Añorbe, L.; Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 32-42. (c) Rodríguez-Rivero, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881-2889. (d) Ingate, S. T.; Marco-Contelles, J. L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, 30, 121-143.

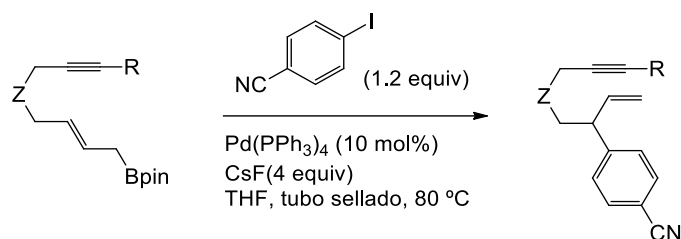
<sup>364</sup> (b) Sebelius, S.; Olsson, V. J.; Wallner, O. A.; Szabó, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8150-8151.

<sup>368</sup> S. P.; Schröder, Taylor, N. J.; Jackson, P.; Franckevicius, V. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3778-3781.



Esquema 150

Para demostrar la utilidad sintética de los alilboronatos sintetizados se ensayaron algunas reacciones de acoplamiento de Suzuki que dieron lugar a la formación regioselectiva de los productos de acoplamiento derivados aunque estos fueron obtenidos con bajos rendimientos (**Esquema 151, Tabla 5**).<sup>203,362,369</sup>



Esquema 151

Tabla 5

	Sustrato	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	<b>44ab</b> : Z = C(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> , R = Me	3	<b>47a</b>	52
2	<b>44cd</b> : Z = C(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> , R = Ph	3	<b>47b</b>	51
3	<b>44ef</b> : Z = NTs, R = Me	8	<b>47c</b>	33

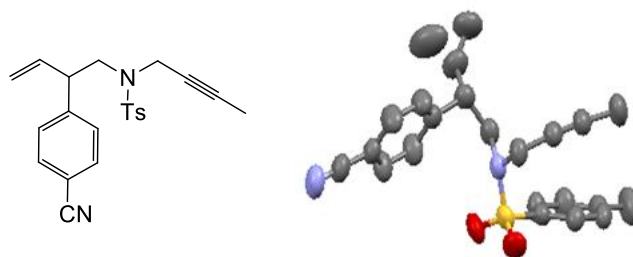
<sup>a</sup>Rendimientos de los productos aislados.

Los 1,7-eninos obtenidos son útiles como intermediarios sintéticos.<sup>203</sup> La regioselectividad de la reacción es similar a la observada en acoplamientos de alilboronatos obtenidos por ciclación borilativa de dieninos catalizada por Pd, como se

<sup>369</sup> (a) Condiciones de reacción: Pilkington, L. I.; Barker, D. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8156-8166.

ha descrito anteriormente (este proceso se encuentra más detallado en la pág. 172 de la **sección 3.2.** de este apartado *Resultados y Discusión*).<sup>352,362</sup>

La reacción de acoplamiento de Suzuki del sustrato **44ef** con 4-yodobenzonitrilo permitió obtener el producto **48c** como un sólido cristalino. La obtención de monocristales a partir de disoluciones en hexano permitió el análisis por difracción de rayos-X (**Figura 19**).



**Figura 19**

El mecanismo por el que podría transcurrir esta transformación comenzaría con una adición oxidante del yoduro de arilo seguida de una reacción de transmetalación del boronato alílico, la cual daría lugar a la formación de un complejo de alil-Pd(II). Finalmente una reacción de eliminación reductora daría lugar a la formación de producto de acoplamiento cruzado correspondiente. La selectividad de la posición y es debida a una reacción de sustitución electrófila  $S_E2'$  o a un proceso de interconversión  $\sigma - \pi$  del complejo de Pd(II) resultante de una reacción de sustitución electrófila  $S_E2$  (**Esquema 152**).<sup>357,364b,370</sup>

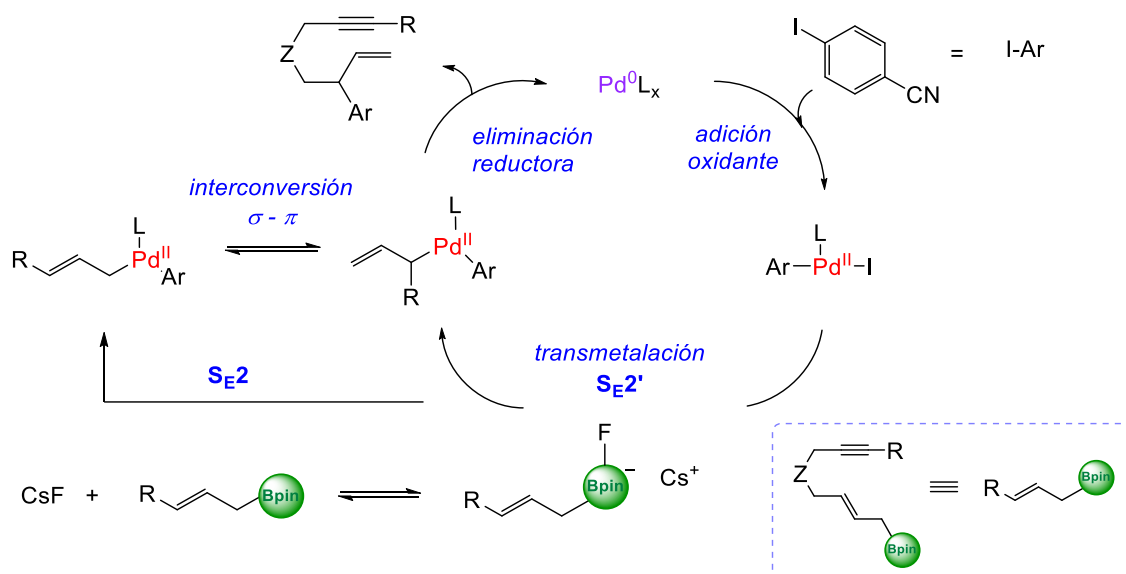
<sup>352</sup> López-Durán, R.; Martos-Redruejo, A.; Buñuel, E.; Pardo-Rodríguez, V.; Cárdenas, D. J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10691-10693.

<sup>362</sup> (a) Yang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10642-10645. (b) Sebelius, S.; Olsson, V. J.; Wallner, O. A.; Szabó, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8150-8151.

<sup>357</sup>(e) Yamamoto, Y.; Takada, S.; Miyaura, N. *Organometallics* **2009**, 28, 152-160.

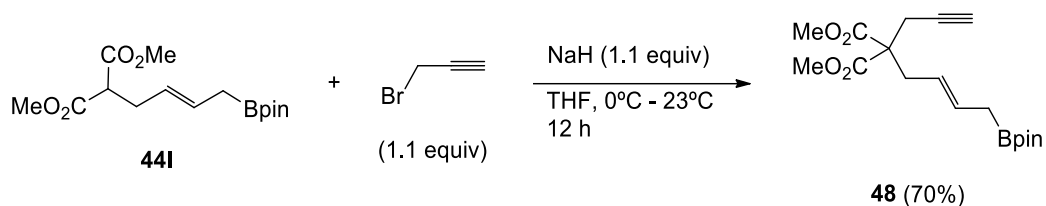
<sup>364</sup> (b) Sebelius, S.; Olsson, V. J.; Wallner, O. A. Szabó, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8150-8151.

<sup>370</sup> (a) Olsson, V. J.; Sebelius, S.; Selander, N.; Szabó, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4588-4598. (b) Yamamoto, Y.; Takada, S.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 1368-1369. (c) Farmer, J. L.; Hunter, H. N.; Organ, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17470-17473.



### Esquema 152

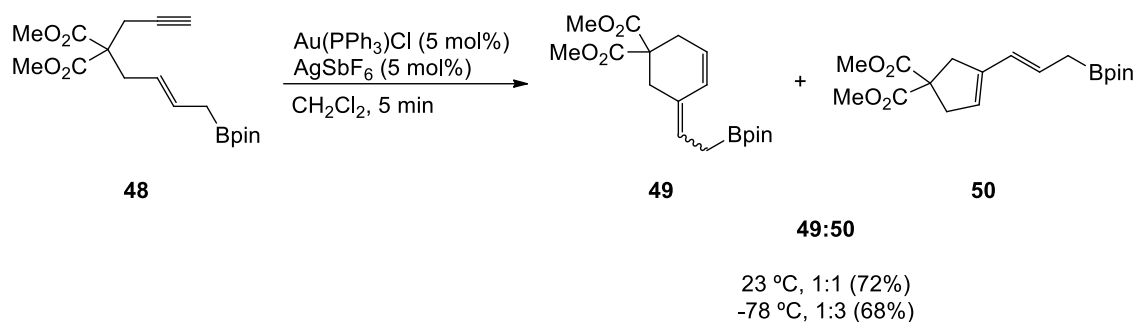
Finalmente se llevó a cabo el ensayo de la cicloisomerización catalizada por Au sobre alilboronatos. Aunque los carbonatos alílicos que presentaban un alquino terminal no habían proporcionado los alilboronatos correspondientes, fue posible preparar el compuesto **48** utilizando una vía sintética alternativa, la propargilación del alilboronato **44i**. Esta reacción transcurría sin la pérdida de grupo borilo, conduciendo al enino **48** con un rendimiento del 70% (**Esquema 153**).



### Esquema 153

La reacción de cicloisomerización catalizada por Au del alilboronato **48** (**Esquema 154**) proporcionó dos nuevos alilboronatos (**49** y **50**), isómeros entre sí, los cuales no pudieron ser separados. La formación de esta mezcla de productos era previsible teniendo en cuenta el trabajo publicado por Hall aplicado a sustratos relacionados.<sup>371</sup>

<sup>165</sup> (b) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406.



Esquema 154

Se observó que la regioselectividad de este proceso era dependiente de la temperatura de reacción. La elevada reactividad del complejo catiónico de Au formado, permitió llevar a cabo esta reacción a -78 °C, lo cual favoreció la formación del derivado cíclico de 6 miembros (**49:50** 1:3, **Esquema 153**). Es importante destacar que se ha descrito el control de la regioselectividad de este proceso para otros sustratos,<sup>165b</sup> por lo que los boronatos sintetizados a partir de carbonatos alílicos pueden ser sustratos muy interesantes para el desarrollo de nuevas metodologías basadas en este procedimiento.

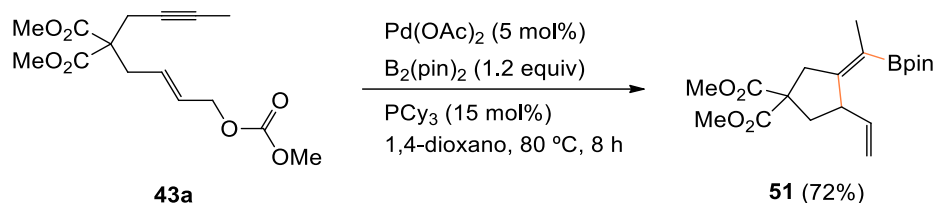
En resumen, se ha desarrollado una reacción de Miyaura sobre carbonatos alílicos que presentan un grupo alquino en su estructura, proporcionando alilboronatos consecuencia de la formación de un nuevo enlace C-B, permaneciendo el grupo alquino inalterado. Esta reacción es rápida y transcurre en condiciones suaves de reacción en ausencia de una base adicional. Los alilboronatos obtenidos se pueden funcionalizar mediante reacciones de acoplamiento de Suzuki o transformar en derivados a través de reacciones de cicloisomerización catalizadas por Au.

## 4.2. Reacciones de formación de alquenilboronatos catalizadas por Pd

Continuando con el estudio de la reacción de ciclación borilativa desarrollada en nuestro grupo de investigación y aprovechando el interesante potencial que estaban demostrando los 1,6-eninos con un grupo carbonato en posición alílica, se decidió continuar con los ensayos de borilación de estos productos.

<sup>371</sup> Lee, J. C.-H.; Hall, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 321-324.

Cuando la reacción de alilcarbonato **43a** se llevó a cabo en presencia de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y  $\text{PCy}_3$  como ligando, se observó un comportamiento totalmente diferente de este sustrato en relación al mostrado en la reacción de Miyaura en presencia de IMes como ligando. En este caso tuvo lugar una nueva reacción de ciclación borilativa, originando el alquenilboronato **51a** con un rendimiento del 72% tras 8 horas de reacción (**Esquema 155**).



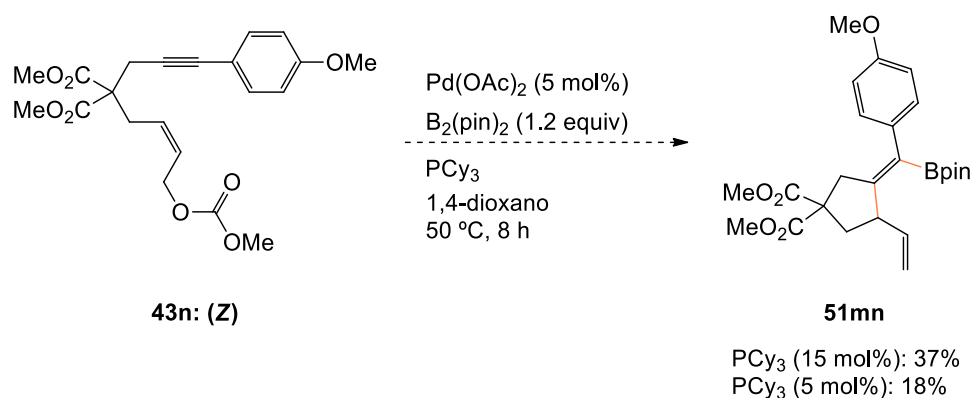
**Esquema 155**

El alquenilboronato obtenido fue el resultado de la formación de dos nuevos enlaces, uno C-C y otro C-B en una única operación sintética.

Se llevó a cabo la optimización del proceso empleando para ello distintos catalizadores,  $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ; y fosfinas,  $\text{PPh}_3$  y  $\text{dppe}$ . Sin embargo, no se pudo mejorar los resultados obtenidos, dando lugar en la mayoría de los casos a mezclas de reacción complejas posiblemente formadas por productos de ciclación. Cuando la reacción se llevó a cabo empleando la combinación de  $\text{Pd}(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  y  $\text{dppe}$ , como ligando, la reacción no tuvo lugar.

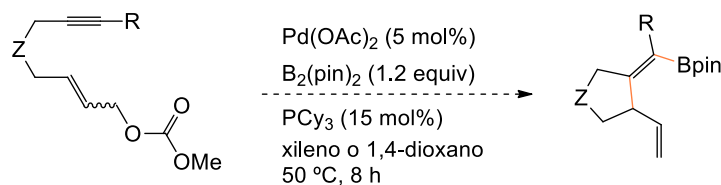
Manteniendo como catalizador  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y como ligando  $\text{PCy}_3$  se estudió la influencia de la carga catalítica, la cantidad de  $\text{PCy}_3$  y de  $\text{B}_2(\text{pin})_2$ , la concentración y la temperatura de la reacción. Además, se observó que el empleo de xileno como disolvente mejoraba los resultados de la reacción para algunos sustratos.

Cuando la reacción del alilcarbonato **43n** se ensayó utilizando un 5 mol% de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y un 5 mol% de  $\text{PCy}_3$ , se obtuvo el alquenilboronato **51mn** con un rendimiento del 18%, frente al 37% obtenido al emplearse un 15 mol% de  $\text{PCy}_3$  (**Esquema 156**).



Esquema 156

De esta forma se establecieron las condiciones de reacción indicadas en el **Esquema 157** como las condiciones óptimas para llevar a cabo esta reacción.



Esquema 157

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos y con el fin de estudiar la generalidad de este nuevo proceso, se decidió aplicar esta nueva metodología a los alilcarbonatos ensayados en el apartado anterior, que presentan modificaciones estructurales en la naturaleza del triple enlace y en el grupo conector que une ambos fragmentos insaturados (**Figura 18**)

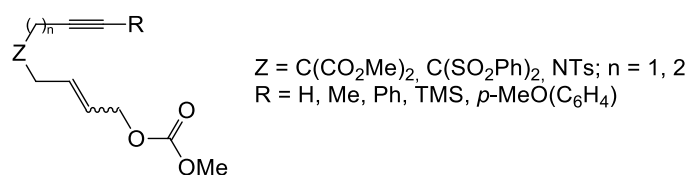
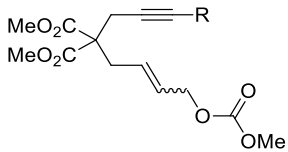
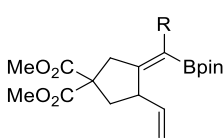
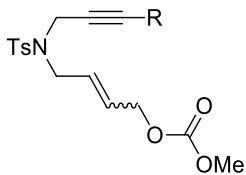
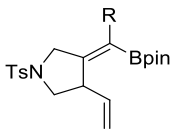
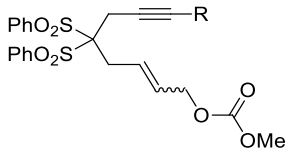
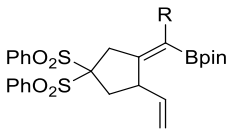


Figura 18

Los resultados obtenidos se muestran a continuación (**Tabla 6**):

Tabla 6

	Sustrato	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>
			
1	<b>43a:</b> ( <i>E</i> ) R = Me	<b>51ab</b>	72 <sup>b</sup>
2	<b>43b:</b> ( <i>Z</i> ) R = Me	<b>51ab</b>	71 <sup>c</sup>
3	<b>43c:</b> ( <i>E</i> ) R = Ph	<b>51cd</b>	26
4	<b>43d:</b> ( <i>Z</i> ) R = Ph	<b>51cd</b>	18
5	<b>43m:</b> ( <i>E</i> ) R = <i>p</i> -MeO(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	<b>51mn</b>	68 <sup>b</sup>
6	<b>43n:</b> ( <i>Z</i> ) R = <i>p</i> -MeO(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	<b>51mn</b>	37 <sup>b</sup>
			
7	<b>43e:</b> ( <i>E</i> ) R = Me	<b>51ef</b>	71
8	<b>43f:</b> ( <i>Z</i> ) R = Me	<b>51ef</b>	61
9	<b>43o:</b> ( <i>E</i> ) R = H	<b>51o</b>	53
			
10	<b>43p:</b> ( <i>Z</i> ) R = Me	<b>51p</b>	73 <sup>d</sup>
11	<b>43q:</b> ( <i>Z</i> ) R = TMS	<b>51q</b>	56 <sup>e</sup>

Condiciones de reacción: xileno, 50 °C, 8 horas. <sup>a</sup>Rendimientos de productos aislados. <sup>b</sup> Reacción llevada a cabo en 1,4-dioxano. <sup>c</sup> 1,4-dioxano, 110 °C, 2.5 h. <sup>d</sup> Pd(TFA)<sub>2</sub> (15 mol%) (65% empleando 5 mol%). <sup>e</sup> 130 °C, 40 min.

La reacción muestra una amplia generalidad y, además de ser aplicable a alquinos internos, es viable tanto para alquinos terminales como para alquinos sustituidos con grupos TMS, independientemente de la presencia de alcóxidos en el medio (**entrada 9 y 11, Tabla 6**).

Este proceso es estereoselectivo, ya que se obtiene un único isómero configuracional del alquenilboronato. La estereoquímica del nuevo doble enlace C-C



formado se confirmó mediante el análisis por difracción de rayos-X de monocristales de los boronatos **51mn** y **51p** obtenidos por recristalización en hexano (**Figura 20, Figura 21**).

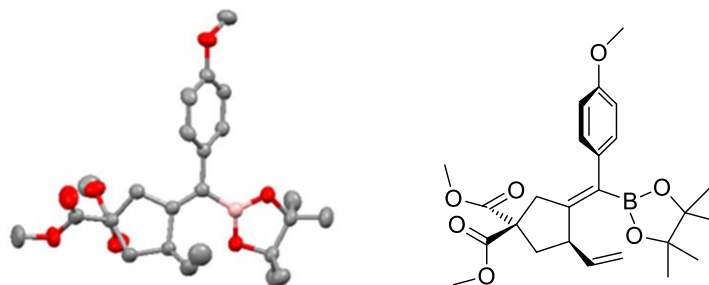


Figura 20

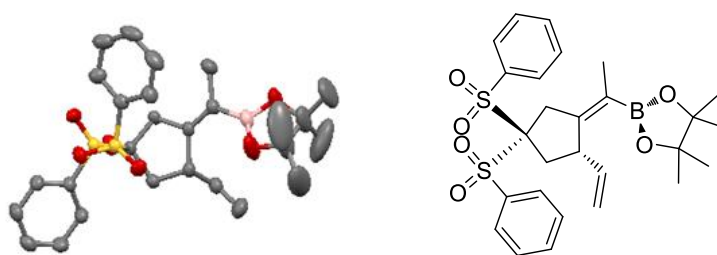
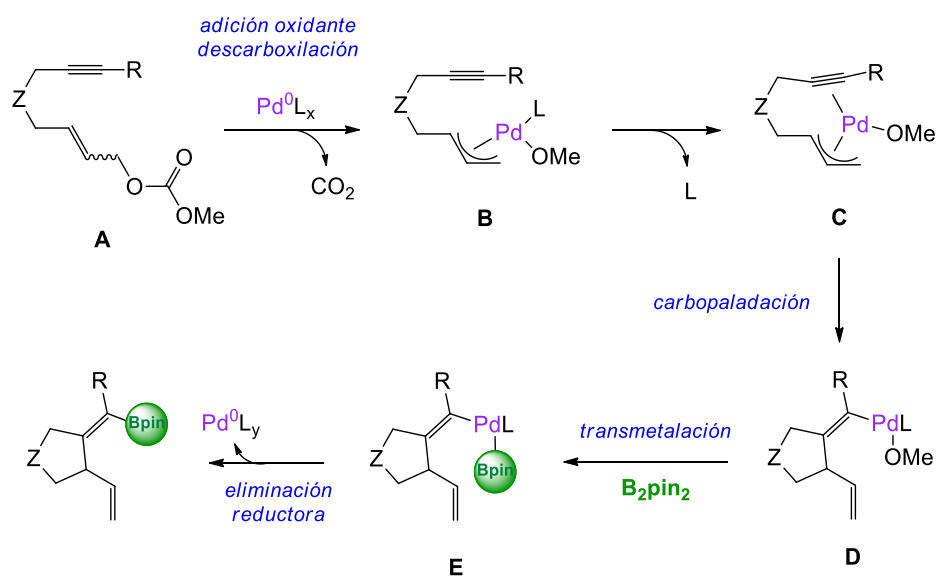


Figura 21

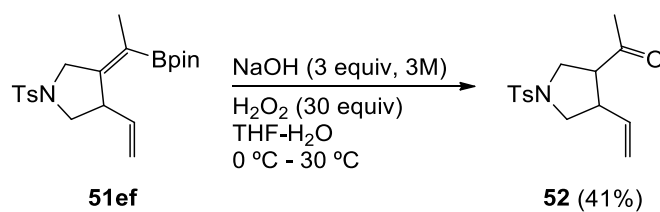
Una propuesta mecanística razonable que explica la formación de los alquenilboronatos obtenidos es la que se muestra a continuación (**Esquema 158**).



Esquema 158

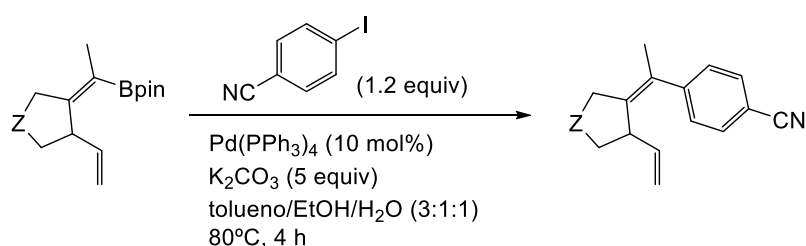
La reacción comenzaría con una reducción del precatalizador ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) a una especie de  $\text{Pd}(0)$  activa en el medio de reacción seguido de la adición oxidante del alilcarbonato. A continuación, puede tener lugar un proceso de descarboxilación que daría lugar a la formación del alcóxido de alilpaladio **B**, que tras la coordinación con el alquino y seguido de un proceso de carbopaladación daría lugar a la formación del derivado de alquénil-paladio **D**.<sup>368</sup> Una reacción posterior de transmetalación produciría la formación del intermedio de borilpaladio **E** que evolucionaría por eliminación reductora C-B para generar el alquénilboronato observado y una especie catalíticamente activa de  $\text{Pd}(0)$ .

Los alquénilboronatos preparados pueden ser transformados posteriormente. Un ejemplo de ello es la reacción de oxidación del producto **51ef** que proporcionó la correspondiente cetona **52** (**Esquema 159**).<sup>6b</sup>



**Esquema 159**

Algunos de los alquénilboronatos sintetizados se ensayaron en reacciones de acoplamiento de Suzuki, originando el producto de acoplamiento cruzado correspondiente con buenos rendimientos (**Esquema 160, Tabla 7**).<sup>372</sup>



**Esquema 160**

<sup>6(b)</sup> Snyder, H. R.; Kuck, J. A.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 105-111.

<sup>368</sup> S. P.; Schröder, Taylor, N. J.; Jackson, P.; Franckevicius, V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3778-3781.

<sup>372</sup> Zhou, H.; Moberg, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15992-15999.

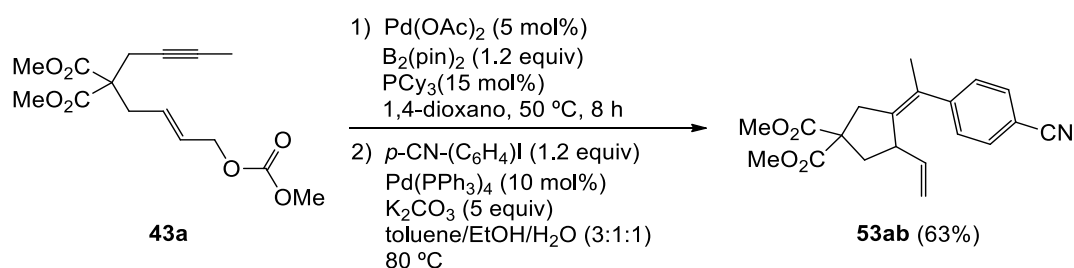
Tabla 7

	Sustrato	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	<b>51ab</b> : Z = C(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	<b>53ab</b>	72
2	<b>51cf</b> : Z = NTs	<b>53ef</b>	57
3	<b>51p</b> : Z = C(SO <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>	<b>53p</b>	73

<sup>a</sup>Rendimientos de los productos aislados.

Esta transformación permitió la obtención de alquenos tetrasustituídos de manera estereoselectiva sin observarse la isomerización a dienos conjugados.

El compuesto **53ab** pudo sintetizarse en una única operación sintética por una reacción de acoplamiento del crudo obtenido tras la ciclación borilativa del carbonato alílico **43a**, sin el aislamiento del alquenilboronato correspondiente. En estas condiciones se obtuvo el producto de acoplamiento con un rendimiento global del 63% (**Esquema 161**).

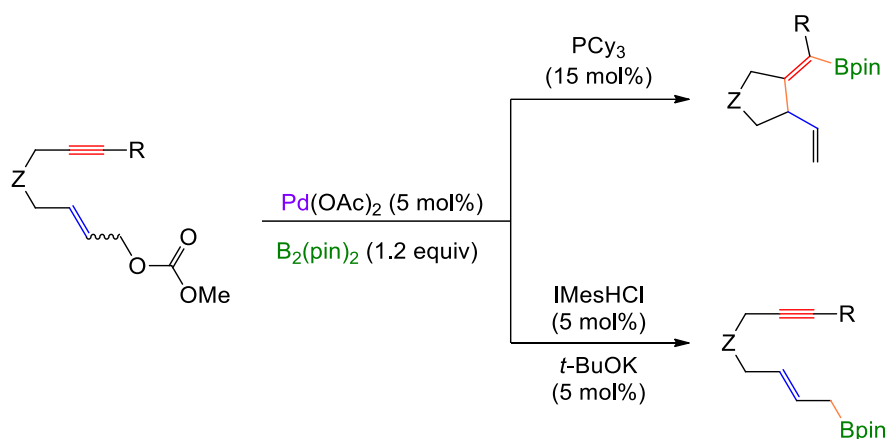


Esquema 161

En resumen, se ha desarrollado una novedosa reacción de ciclación borilativa catalizada por Pd(OAc)<sub>2</sub> y empleando PCy<sub>3</sub> como ligando, en la cual la formación de dos nuevos enlaces C-C y C-B proporciona alquenilboronatos de manera eficiente y altamente estereoselectiva. Los boronatos ciclados resultantes se pueden funcionalizar mediante reacciones de oxidación y acoplamientos de Suzuki.

### 4.3 Estudio computacional de la reactividad de 1,6-eninos con un carbonato alílico en reacciones catalizadas por Pd en presencia de ligandos IMes y PCy<sub>3</sub>.

Como se ha explicado en los apartados anteriores, el empleo de distintos ligandos ha permitido la preparación controlada de alil- o alquénilboronatos mediante una reacción de borilación catalizada por paladio, a partir de 1,6-eninos conteniendo un grupo carbonato en la posición alílica distal. Obviamente, el resultado del proceso es consecuencia de la intervención de un mecanismo distinto según el ligando empleado (**Esquema 162**).



**Esquema 162**

Los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC), desde sus comienzos hasta la actualidad, han jugado un papel importante como intermedios de reacción. Han estado implicados en numerosas reacciones de elevado interés sintético y se han convertido en uno de los grupos de ligandos más utilizados en química organometálica en las últimas seis décadas.<sup>373</sup>

Estos ligandos son desde el punto de vista electrónico similares a las fosfinas pero mucho más estables tanto en los medios de síntesis como en los de reacción.<sup>374</sup>

Debido a su especial forma de coordinación, este tipo de ligandos estabilizan y activan los centros metálicos para su uso en diferentes procesos catalíticos. Estos

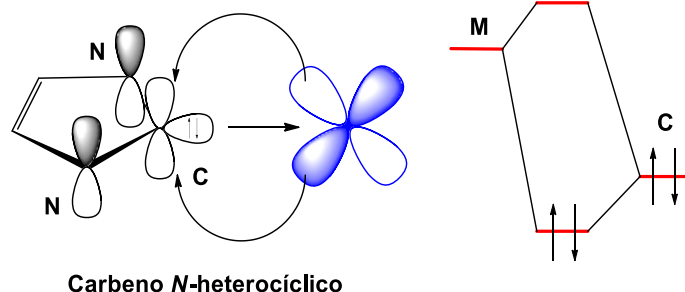
<sup>373</sup> Rovis, T.; Nolan, S. P. *Synlett* **2013**, 24, 1188-1189.

<sup>374</sup> (a) Radius, U.; Bickelhaupt, F. M. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 678-686. (b) Jacobsen, H.; Correa, A.; Poater, A.; Costabile, C.; Cavallo, L. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 687-703.

procesos implican a su vez activaciones C-H, C-C, C-O y formaciones de enlaces C-N. No sólo forman enlaces con los metales de transición tanto de la izquierda como de la derecha de la tabla periódica, sino que también son capaces de formar enlaces con elementos de los grupos principales como berilio, azufre y yodo.

Según su estructura, se pueden distinguir dos tipos principales de carbenos, los de tipo Fischer y los de tipo Schrock. Los carbenos tipo Fischer o electrófilos suelen estar formados por un metal en bajo estado de oxidación y un ligando carbénico del tipo  $\text{CR}_2$  donde al menos uno de los sustituyentes R contiene un heteroátomo O, N, S. Los carbenos tipo Schrock, son carbenos con carácter nucleófilo, formados por metales en elevado estado de oxidación y ligandos carbénicos dadores del tipo  $\text{CR}_2$ , donde los dos sustituyentes R suelen ser restos alquílicos o átomos de hidrógeno. Ambos forman un enlace covalente, donde ambas subunidades se encuentran en estado triplete.

Los carbenos *N*-heterocíclicos pertenecen al tercer tipo de carbenos y aunque formalmente son parecidos a los de tipo Fischer, químicamente se comportan como carbenos nucleófilos o Schrock (**Figura 22**).



**Figura 22**

En este caso el átomo de carbono presenta una hibridación  $sp^2$  y se encuentra en estado singlete, debido a la estabilización mesomérica de los dos átomos de nitrógeno. Desde el punto de vista electrónico el enlace que se establece entre el carbeno y el metal no se debe exclusivamente al carácter  $\sigma$ -dador del ligando sino que contribuyen a la estabilización tanto de metales ricos electrónicamente por retrodonación  $d-\pi^*$ , como de metales deficientes electrónicamente a través de una donación tipo  $\pi-d$ .<sup>375</sup>

<sup>375</sup> Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, E. P.; Bertrand, G. *Chem Rev.* **2000**, *100*, 39-91

Diferentes estudios espectroscópicos han revelado la estrecha relación entre los carbenos *N*-heterocíclicos y las fosfinas.<sup>376,377</sup> Ambos tipos de compuestos presentan una fuerte donación  $\sigma$  con poco carácter de retrodonación  $\pi$ , pero en general los carbenos *N*-heterocíclicos son mucho mejores dadores  $\sigma$  que las fosfinas ya que el par de electrones de su orbital  $sp^2$  es capaz de sustituir a ligandos como aminas, éteres, y fosfinas coordinadas a iones metálicos, conduciendo a centros metálicos más ricos electrónicamente.<sup>378</sup> De este modo se presentaba una nueva clase de ligandos capaces de formar enlaces tanto con metales duros como blandos convirtiéndolos en ligandos altamente versátiles.<sup>379</sup>

En el estudio mecanístico de las reacciones catalizadas por paladio de 1,6-eninos con un carbonato alílico en su estructura, se pensó que la diferencia de reactividad observada para la formación de boronatos al emplear IMes y PCy<sub>3</sub> como ligandos, podría estar relacionada con la capacidad relativa de coordinación de ambos y su influencia en la capacidad para coordinar el triple enlace al intermedio de alil-Pd **A** (**Esquema 163**).

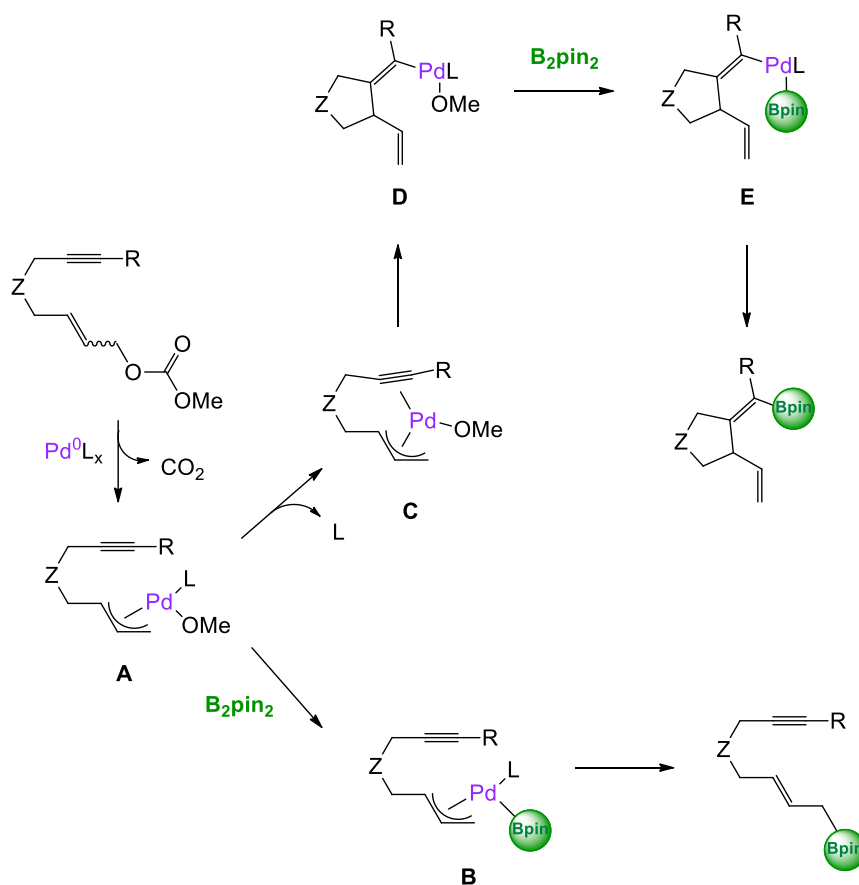
---

<sup>376</sup> Ofele, K.; Herrmann, W.A.; Runte, O.; Artus, G.R.J. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 498, 1-29.

<sup>377</sup> Acoplamientos cruzados con complejos de Pd-NHC: (a) Nasielski, J.; Hadei, N.; Achonduh, G.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Lough, A.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10844-10853. (b) Marion, N.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1440-1449. (c) Roy, S.; Plenio, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1014-1022. Acoplamientos empleando complejos de trialquilfosfina-Pd: (d) Hills, I. D.; Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5749-5752. (e) Iwasaki, M.; Hayashi, S.; Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4463-4469. (f) Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 694-711. (g) Bedford, R. B.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E.; Scordia, E. J. M. *Dalton Trans.* **2004**, 3864-3868.

<sup>378</sup> Herrmann, W.A.; Ofele, K.; Melison, J.; Jun, F.E.; Roesky, P.W. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 480, C7-C9.

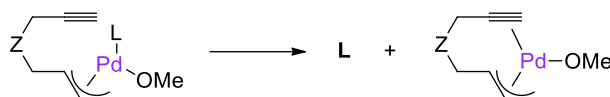
<sup>379</sup> (a) Zhang, C.; Huang, J.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3804-3805. (b) Ejemplos de complejos de Pd: Viciu, M. S.; Germaneau, R. F.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4053-4056. (c) Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4101-4111.



Esquema 163

La formación de **C** sólo puede tener lugar cuando existe una vacante de coordinación disponible, independientemente de que el mecanismo sea disociativo o asociativo (que es lo más probable para los complejos de Pd (II) plano-cuadrados). Por lo tanto, en la reacción de formación de alquénilboronatos es necesario que se produzca la disociación de  $\text{PCy}_3$ . Cuando se utiliza un ligando con una capacidad de coordinación mayor (mayor carácter dador  $\sigma$ ) como es el caso del IMes, es de esperar que la coordinación sea más eficaz, impidiendo que el alquino entre en la esfera de coordinación del centro metálico y dificultando de este modo el proceso de carbometalación.

Para comprobar esta hipótesis se han llevado a cabo cálculos mecanocuánticos a nivel DFT (**Esquema 164, Tabla 8**).



M06/6-31 G(d) (C, N, O, H) LANL2DZ (Pd), PCM (xileno)

Esquema 164

Tabla 8

Ligando (L)		PCy <sub>3</sub>
ΔG (kcal/mol)	18.7	4.2

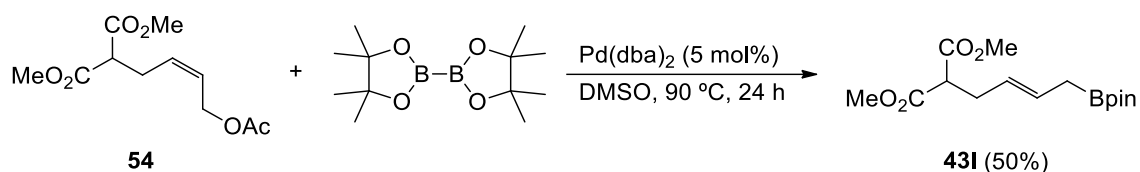
Como cabía esperar, la energía de disociación del ligando NHC es mucho mayor en comparación con la energía de disociación del ligando PCy<sub>3</sub>, lo que puede dificultar la inserción del alquino en el complejo de alil-Pd **A** (**Esquema 164**).

En resumen, se ha mostrado cómo en reacciones de borilación catalizadas por paladio de 1,6-eninos con un grupo alilcarbonato en su estructura, la elección del ligando apropiado permite la formación de alil- o alquenilboronatos. La formación de una especie borilada u otra depende de la capacidad de disociación del ligando empleado en el proceso. Los ligandos NHC presentan un mayor carácter dador σ, generan complejos mucho más estables, por lo que el alquino no puede entrar en la esfera de coordinación del centro metálico y la reacción de carbometalación no tendría lugar. Esto conllevaría la evolución del intermedio de alilpaladio hacia la formación de alilboronatos en los que el triple enlace permanece inalterado. La mayor capacidad de disociación de la PCy<sub>3</sub> permite que se produzca la coordinación del alquino al complejo de alil-Pd, el cual tras una reacción de carbometalación y posterior transmetalación con el agente borilante, conduciría a la formación final del alquenilboronato tras una reacción de eliminación reductora C-B.



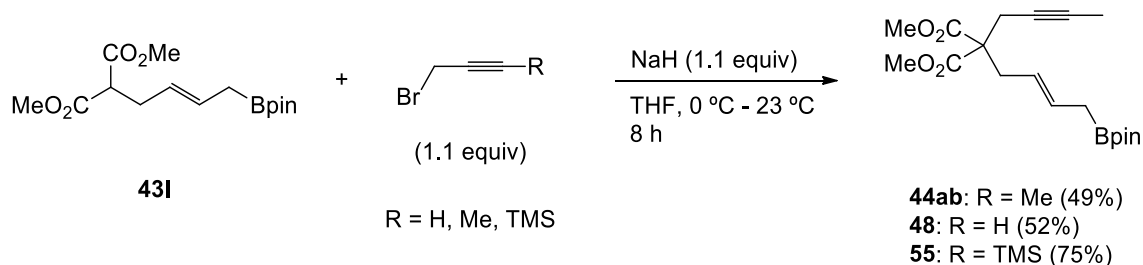
#### 4.4. Nuevas aproximaciones sintéticas para la formación de especies boriladas a partir de acetatos y carbonatos alílicos

Durante el desarrollo del estudio de nuevos métodos de preparación de compuestos borilados catalizados por paladio, se preparó el alilboronato **44I** mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Miyaura entre el acetato alílico **54**, sintetizado previamente, y  $B_2(\text{pin})_2$  utilizando  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  como catalizador y DMSO como disolvente (**Esquema 165**).<sup>380</sup>



**Esquema 165**

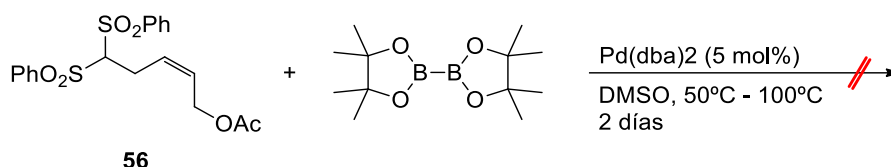
Partiendo del compuesto **43I** se pudo llevar a cabo la preparación de los alilboronatos **44ab**, **48** y **55** mediante reacciones de propargilación utilizando los bromuros correspondientes (**Esquema 166**).



**Esquema 166**

Se intentó preparar el derivado que presenta el grupo bis(fenilsulfona) a través de esta ruta sintética. Para ello, se preparó el acetato alílico **56** y se sometió a las condiciones de reacción anteriormente descritas, pero el producto de partida permaneció inalterado (**Esquema 167**).

<sup>380</sup> Condiciones de reacción de acoplamiento: Ishiyama, T.; Ahiko, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6889-6892.



Esquema 167

Se llevaron a cabo diversas modificaciones en las condiciones de reacción tales como el aumento de la carga catalítica y del agente borilante, así como de la temperatura de la reacción hasta 150 °C. Pese a realizar estos cambios no se consiguió mejorar el resultado obtenido y no fue posible formar el derivado borilado.

Alternativamente a la preparación de alquénilboronatos mediante reacciones de ciclación borilativa catalizada por Pd sobre 1,6-eninos con un grupo alilcarbonato, se intentó desarrollar una nueva metodología de síntesis de alquénilboronatos a partir de los mismos sustratos mediante la utilización de otros metales de transición (Pt, Rh<sup>200,381</sup> y Au<sup>382</sup>) como catalizadores.

La transformación de 1,6-eninos en dienos cíclicos mediante reacciones de transposición catalizadas por especies de Pt,<sup>171-174,383</sup> y una variedad de ejemplos descritos en la bibliografía sobre diboraciones de dienos catalizadas por Pt,<sup>76-79</sup> constituían los precedentes necesarios para llevar a cabo dos ensayos utilizando bis(pinacolato)diboro como agente de borilación y cloruro de platino como catalizador (**Esquema 168**) con la intención de formar compuestos cíclicos difuncionalizados.

<sup>76</sup> Ishiyama, T.; Yamamoto, M.; Miyaura, N. *Chem. Comm.* **1996**, 2073-2074.

<sup>77</sup> Clegg, W.; Johann, T. R. F.; Marder, T. B.; Norman, N. C.; Orpen, A. G.; Peakman, T. M.; Quayle, M. J.; Rice, C. R.; Scott, A. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1431-1438.

<sup>78</sup> Hong, K.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9102-9108.

<sup>79</sup> (a) Burks, H. E.; Kliman, L. T.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9134-9135. (b) Schuster, C. H.; Li, B.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7906-7909. (c) Kliman, L. T.; Miynarski, S. N.; Ferris, G. E.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 521-524.

<sup>168</sup> Chatani, N.; Furukawa, N.; Sakurai, H.; Murai, S. *Organometallics* **1996**, 15, 901-903.

<sup>169</sup> Oi, S.; Tsukamoto, I.; Miyano, S.; Inoue, Y. *Organometallics* **2001**, 20, 3704-3709.

<sup>173</sup> (a) Fürstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6785-6786.

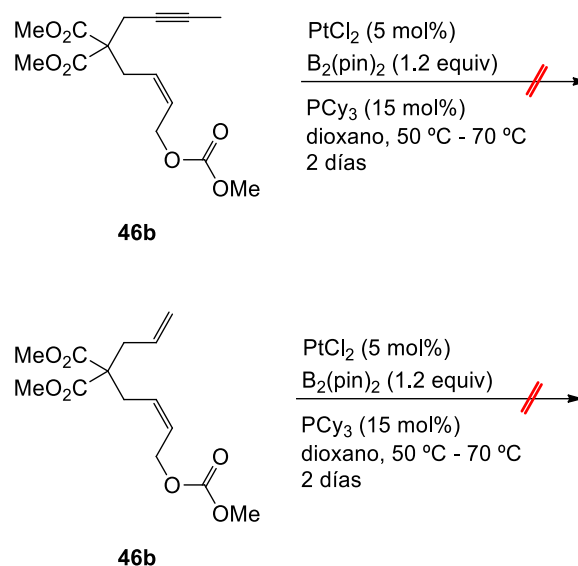
<sup>174</sup> Ho-Oh, C.; Youn-Bang, S.; Yun-Rhim, C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, 24, 887-888.

<sup>200</sup> Kinder, R. E.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1967-1969.

<sup>381</sup> (a) (b) Miura, T.; Shimada, M.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1094-1095.

<sup>382</sup> (a) Micalizio, G. C.; Schreiber, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 152-154; (b) Micalizio, G. C.; Schreiber, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3272-3276. (c) Hercouet, A.; Berree, F.; Lin, C. H.; Toupet, L.; Carboni, B. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1717-1720.

<sup>383</sup> Miyano, Y.; Inoue, H.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8541-8543.



Esquema 168

Sin embargo, las reacciones no tuvieron lugar recuperándose los productos de partida prácticamente inalterados.

Debido al alto potencial sintético que ofrecen los alilcarbonatos poliinsaturados, la reacción de borilación de estas especies en reacciones catalizadas por Pt, Rh<sup>384</sup> y Au para dar lugar a la formación de estructuras cíclicas, así como el desarrollo de su versión asimétrica, continuarán siendo ensayadas en nuestro grupo de investigación.

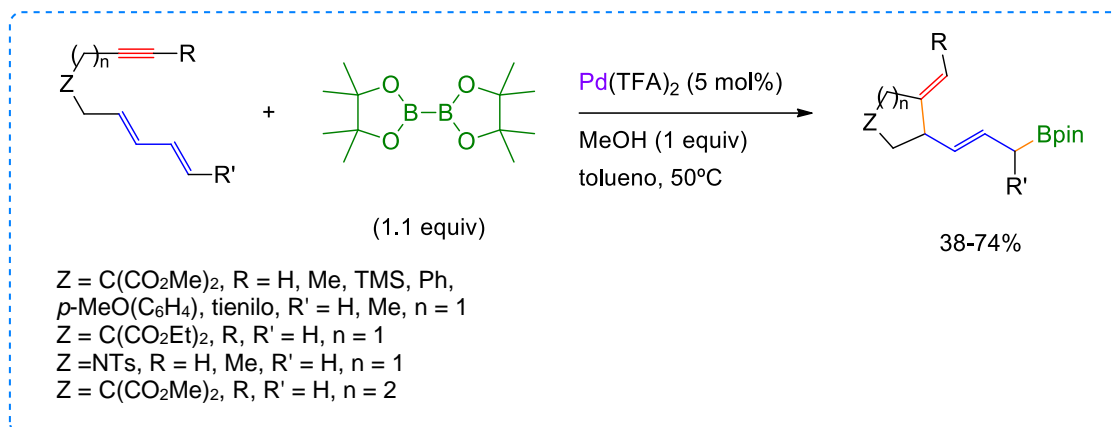
<sup>384</sup> La reacción de 1,6-eninos con un acetato alílico en su estructura conduce a la formación de alquénilboronatos con bajos rendimientos en reacciones catalizadas por Rh en presencia de ligandos NHC.



## ***CONCLUSIONES***

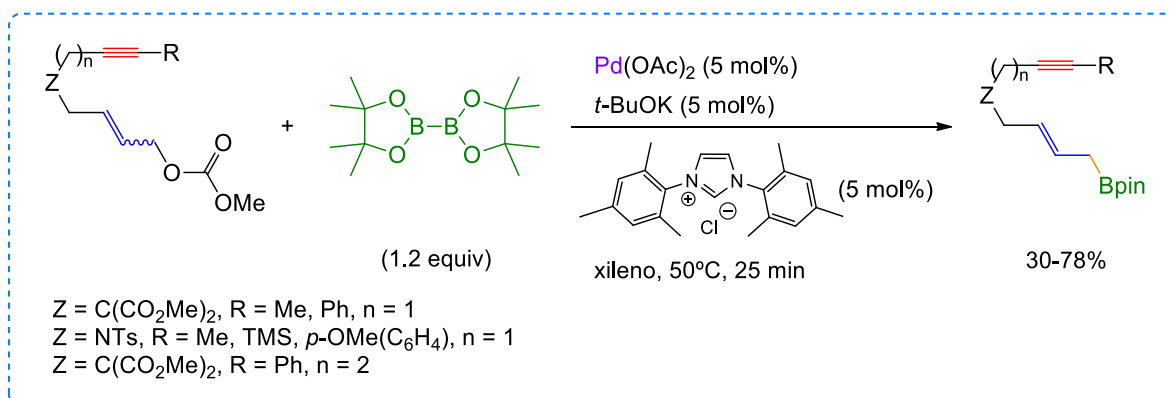


En el transcurso de esta tesis doctoral se ha conseguido aplicar una reacción de ciclación borilativa catalizada por Pd a distintas especies poliinsaturadas como son los 1,3-dien-8-inos y 1,3-dien-9-inos.



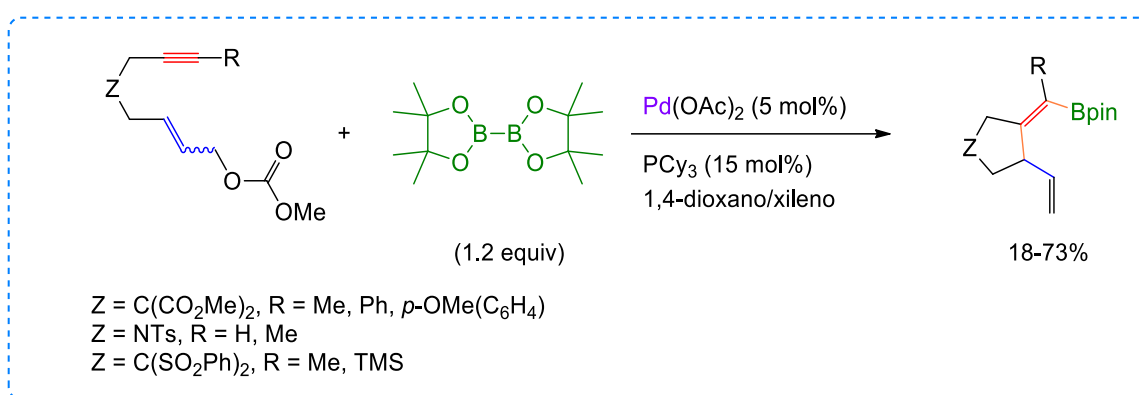
La reacción de una variedad de dieninos en presencia de bis(pinacolato)diboro catalizada por  $\text{Pd(TFA)}_2$  ha conducido a la formación de alilboronatos con estructuras carbo- y heterocíclicas de 5 y 6 miembros, a través de la construcción de dos nuevos enlaces uno C-C y otro C-B de manera altamente regioselectiva. La reacción es general, se lleva a cabo en condiciones suaves y presenta compatibilidad con diferentes modelos de sustitución tanto en los fragmentos insaturados como en el grupo conector.

También se ha desarrollado una nueva metodología para la síntesis de alilboronatos a partir de 1,6-eninos que presentan en su estructura un grupo carbonato en posición alílica. En esta ocasión, se ha conseguido llevar a cabo la formación de alilboronatos a través de un acoplamiento de Miyaura catalizado por Pd evitando la hidroboración del alquino y el empleo de bases fuertes.



Esta reacción es rápida y transcurre en condiciones suaves, utilizando como catalizador  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  en presencia de  $\text{B}_2(\text{pin})_2$  como agente borilante e IMes como ligando, formado previamente por desprotonación *in situ* del cloruro de imidazolio con *t*-BuOk.

Gracias a la interesante reactividad que presentan los 1,6-eninos con un carbonato alílico en su estructura se ha conseguido desarrollar una novedosa reacción de ciclación borilativa de catalizada por  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y empleando  $\text{PCy}_3$  como ligando, en la cual la formación de dos nuevos enlaces C-C y C-B proporciona alquenilboronatos de manera eficiente y altamente estereoselectiva.



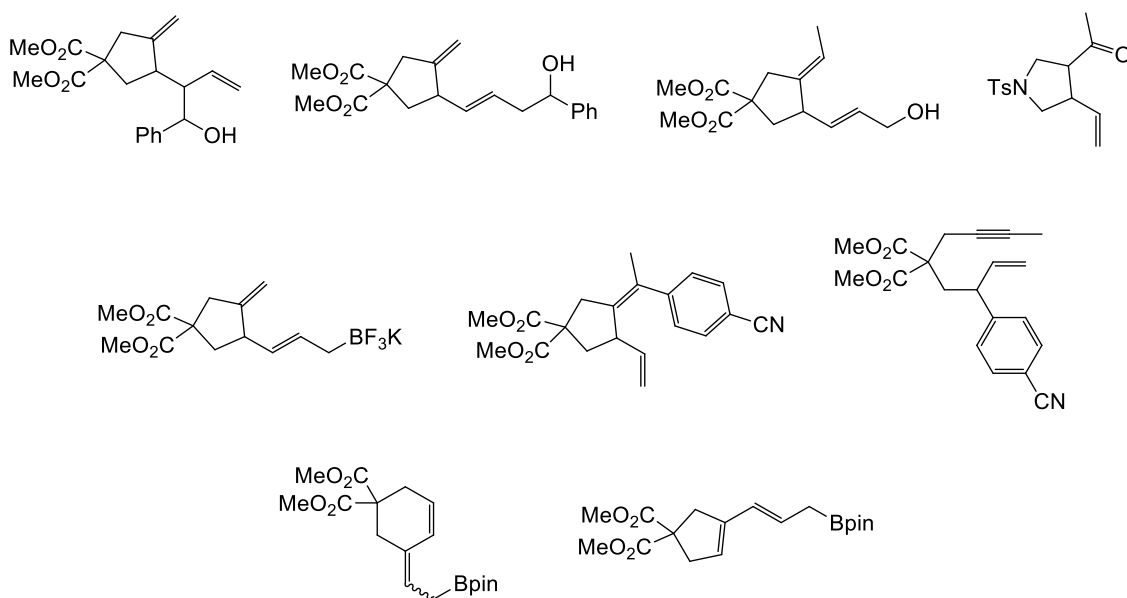
Según el estudio computacional llevado a cabo, se ha mostrado cómo en reacciones de borilación de 1,6-eninos con un grupo alilcarbonato en su estructura catalizadas por paladio, la elección del ligando apropiado permite la formación de alil- o alquenilboronatos. La especie borilada resultante depende de la capacidad de disociación del ligando empleado. Los ligandos NHC presentan un mayor carácter dador  $\sigma$  que las trialquilfosfinas, no disociándose del complejo del alil-Pd en el proceso. En esta ocasión el alquino no puede entrar en la esfera de coordinación del centro metálico y la reacción de carbometalación no tiene lugar evolucionando hacia la formación de alilboronatos en los que permanece el triple enlace inalterado. La mayor capacidad de disociación de la  $\text{PCy}_3$  permite que se produzca la coordinación del alquino al complejo de alil-Pd, que tras una reacción de carbometalación y posterior transmetalación con el agente borilante, conduce a la formación del alquenilboronato tras una reacción de eliminación reductora C-B.



En definitiva, gracias a estas reacciones se ha conseguido la preparación de una gran variedad de nuevos alil- y alquénilboronatos de cierta complejidad estructural en su mayoría con rendimientos de moderados a buenos, utilizando una baja carga catalítica, un agente de borilación barato y en ausencia de reactivos altamente nucleófilos o básicos.

La formación de derivados de boro a partir de compuestos insaturados permite la obtención de moléculas más elaboradas y complejas que pueden ser posteriormente empleadas como intermedios sintéticos con la ventaja de que presentan una baja toxicidad y una gran compatibilidad con distintos grupos funcionales.

Los alil- y alquénilboronatos obtenidos se pueden funcionalizar mediante procesos que implican la manipulación del nuevo enlace C-B formado pudiéndose llevar a cabo reacciones de oxidación, alilación con aldehídos, formación de sales de trifluoroborato y acoplamientos de Suzuki. También se pueden transformar en derivados borilados a través de reacciones de cicloisomerización catalizadas por Au.





## ***PARTE EXPERIMENTAL***



## Índice de contenidos

<b>1. Métodos experimentales</b>	217
<b>2. Preparación de los catalizadores</b>	218
Diclorobis(acetonitrilo)paladio (II): $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$	218
Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II): $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	218
Bis(dibencilidenacetona)paladio (0): $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$	219
<i>Trans</i> -Diclorobis(dimetilsulfuro)paladio (II): <i>trans</i> - $\text{PdCl}_2(\text{SMe}_2)_2$ (4)	219
<i>Trans</i> -Diclorobis(dimetilsulfuro)platino (II): <i>trans</i> - $\text{PtCl}_2(\text{SMe}_2)_2$ (5)	220
<i>Trans</i> -Diclorobis(dietilsulfuro)platino (II): <i>trans</i> - $\text{PdCl}_2(\text{SEt}_2)_2$ (6)	220
<b>3. Reactividad de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) con enlaces B-B</b>	220
<b>3.1 Síntesis y estudio de la reactividad de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) frente a derivados de boro.</b>	220
<b>3.1.1 Síntesis de los complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II)</b>	220
Bis[(2-piridil)-1,2-fenilen]paladio(II) (1)	221
Bis[(2-piridil)-1,2-fenilen]platino(II) (2)	222
2-(2-Bromofenil)piridina (3)	223
2-(2-(Trimetilestannil)fenil)piridina (7)	224
2-Fenilpiridina (8)	225
<b>3.1.2 Reactividad de los complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) con enlaces B-B y enlaces B-H.</b>	225
2-(Piridin-2-il)fenol (9)	225
<b>3.1.3 Síntesis y estudio de la reactividad de ligandos tridentados <math>\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{N}</math> y oxapaladaciclos con derivados de boro</b>	226
2-(2-(Trimetilestannil)piridina (10)	227
1,3-Di(piridin-2-il)benceno ( $\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{N}$ ) (11)	227
Cloro(1,3-di(piridin-2-il)benceno)platino (II) (12)	228
$[(\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{N})\text{PtC}\equiv\text{C}]\text{C}_6\text{H}_5$ (13)	228
(Metileno-1,2-fenilen)(1-10-fenantrolina- $\text{N}^1, \text{N}^{10}$ )paladio (15)	229
<b>3.1.4 Procedimiento general para el estudio de la reactividad de los complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) con enlaces B-B y enlaces B-H.</b>	230
<b>4. Ensayos de reacciones de aminoborilación de alquenos catalizadas por paladio</b>	230
<b>4.1. Preparación de 5-aminopentenos <i>N</i>-protegidos</b>	230
Pent-4-en-1-il-4-metilbencenosulfonato	230
4-Nitro- <i>N</i> -(pent-4-en-1-il)bencenosulfonamida (16)	231
( <i>E</i> )- <i>N</i> -(Hex-4-en-1-il)-4-nitrobencenosulfonamida (17)	232
4-Metil- <i>N</i> -(pent-4-en-1-il)bencenosulfonamida (18)	233
<i>N</i> -(Pent-4-en-1-il)benzamida (19)	233

Picolinamida	234
<i>N</i> -(Pent-4-en-1-il)picolinamida (20)	235
2,2,4-Trimetilpent-4-en-1-amina	236
4-Metil- <i>N</i> -(2,2,4-trimetilpent-4-en-1-il)bencenosulfonamida (21)	237
<i>N</i> -(2-(ciclopent-2-en-1-il)etil)acetamida (22)	237
Preparación de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(hepta-4,6-dien-1-il)picolinamida (23)	239
( <i>E</i> )-Hepta-4,6-dienoato de etilo	239
( <i>E</i> )-Hepta-4,6-dien-1-ol	240
( <i>E</i> )-Hepta-4,6-dien-1-il-4-metilbencenosulfonato	241
( <i>E</i> )- <i>N</i> -(Hepta-4,6-dien-1-il)picolinamida (23)	241
<b>4.2. Procedimiento general para el estudio de la reactividad de 5-aminopentenos <i>N</i>-protegidos frente a derivados de boro en procesos catalizados por paladio</b>	242
<b>5. Extensión de las reacciones de ciclación borilativa catalizadas por especies de Pd(II) y Pt(II).</b>	243
<b>5.1. Estudio de la reactividad de 1,5-eninos frente a derivados de boro en procesos catalizados por Pd(II) y Pt(II)</b>	243
<b>5.1.1. Preparación de los 1,5-eninos</b>	243
Acetato de ( <i>E</i> )-1-fenilhex-1-en-5-in-3-ilo (24)	243
( <i>E</i> )-1-Fenilhex-1-en-5-in-3-ol (25)	244
2-Metil-4-fenilbut-3-in-2-ol	245
(3,3-Dimetilhex-5-en-1-in-1-il)benceno (26)	245
((2-metiloct-2-en-6-in-4-il)sulfonil)benceno (27)	246
((6-Metilhept-5-en-1-in-4-il)sulfonil)benceno (28)	247
<b>5.1.2. Procedimiento general para el estudio de la reactividad de 1,5-eninos frente a diboronatos en procesos catalizados por Pd(II) y Pt(II)</b>	248
<b>5.1.3. Datos experimentales de los productos obtenidos el estudio de la reactividad de 1,5-eninos frente a diboronatos en procesos catalizados por Pt(II)</b>	248
Acetato de 1,4-dihidro-[1,1'-bifenil]-3-ilo (29)	248
( <i>Z</i> )-2,2'-(7-Metil-5-(fenilsulfonil)octa-2,6-dien-2,3-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (30)	249
<b>5.2. Ciclación borilativa de 1,6-eninos con alqueno conjugado</b>	249
<b>5.2.1. Preparación de los derivados de malonato de dimetilo</b>	249
2-(But-2-in-1-il)malonato de dimetilo	249
2-(3-(Trimetilsilil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo	250
2-(3-Fenilprop-2-in-1-il)malonato de dimetilo	251
2-(3-(4-Metoxifenil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo	252
2-(3-(Tienil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo	252
2-(But-3-in-1-il)malonato de dimetilo	253
<i>p</i> -Toluenosulfonato de but-3-inilo	254
2-(But-2-in-1-il)malonato de dietilo	254
<b>5.2.2. Preparación de los derivados de <i>p</i>-toluenosulfonamida</b>	255

<i>N</i> -(Prop-2-in-1-il)- <i>p</i> -toluenosulfonamida	255
<i>N</i> -(But-2-in-1-il)- <i>p</i> -toluenosulfonamida	255
<b>5.2.3. Preparación de los derivados clorados</b>	256
( <i>E</i> )-5-Cloropenta-1,3-dieno	256
(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-1-Clorohexa-2,4-dieno	257
<b>5.2.4. Procedimiento general para la síntesis de los 1,6-eninos con alqueno conjugado (31a-k, 34)</b>	257
<b>5.2.5. Datos experimentales de los 1,6-eninos con alqueno conjugado (31a-k, 34)</b>	258
( <i>E</i> )-2-(Penta-2,4-dien-1-il)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (31a)	258
( <i>E</i> )-2-(But-2-in-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)malonato de dimetilo (31b)	259
( <i>E</i> )-2-(Penta-2,4-dien-1-il)-2-(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (31c)	259
( <i>E</i> )-2-(3-Fenilprop-2-in-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)-malonato de dimetilo (31d)	260
( <i>E</i> )-2-(3-(4-Metoxifenil)prop-2-in-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)malonato de dimetilo (31e)	260
( <i>E</i> )-2-(Penta-2,4-dien-1-il)-2-(3-(2-tienil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (31f)	261
( <i>E</i> )-2-(But-2-in-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)malonato de dietilo (31g)	261
( <i>E</i> )-4-Metil- <i>N</i> -(penta-2,4-dien-1-il)- <i>N</i> -(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (31h)	262
( <i>E</i> )- <i>N</i> -(But-2-in-1-il)-4-metil- <i>N</i> -(penta-2,4-dien-1-il)bencenosulfonamida (31i)	262
2-((2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-Hexa-2,4-dien-1-il)-2-(prop-2-in-1-il) malonato de dimetilo (31j)	263
2-(But-2-in-1-il)-2-((2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-hexa-2,4-dien-1-il)malonato de dimetilo (34k)	263
( <i>E</i> )-2-(But-3-in-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)malonato de dimetilo (34)	264
<b>5.2.6. Procedimiento general para la ciclación borilativa de los 1,6-eninos con alqueno conjugado</b>	264
<b>5.2.7. Datos experimentales de los alilboronatos procedentes de los 1,6-eninos con alqueno conjugado (32a-k, 33 y 35)</b>	265
( <i>E</i> )-3-Metilen-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32a)	265
3,3a-Dihidro-1 <i>H</i> -indeno-2,2(6 <i>H</i> )-dicarboxilato de dimetilo (33)	266
( <i>E</i> )-3-Etilen-4-(( <i>E</i> )-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32b)	266
( <i>E</i> )-3-(( <i>E</i> )-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)-4-((trimetilsilil)metilen)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32c)	266
( <i>E</i> )-3-Benciliden-4-(( <i>E</i> )-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32d)	267
( <i>E</i> )-3-(4-Metoxibenciliden)-4-(( <i>E</i> )-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32e)	268
( <i>E</i> )-3-(( <i>E</i> )-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)-4-(tien-2-ilmetilen)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32f)	268

(E)-3-Etilen-4-((E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dietilo (32g)	269
(Z)-3-Etiliden-4-((E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)-1-tosilpirrolidina (32h)	269
(E)-3-Metilen-4-((E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)-1-tosilpirrolidina (32i)	270
(E)-3-Metilen-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32j)	270
(E)-3-Etilen-4-((E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32k)	271
4-Metilen-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (35)	271
<b>5.3 Ciclación borilativa de 1,6-eninos con alquino conjugado</b>	271
<b>5.3.1 Síntesis de los derivados bromados y clorados</b>	271
(E)-5-Bromopent-3-en-1-ino	272
(E)-(5-Cloropent-3-en-1-in-1-il)benceno	272
5-Fenilpent-1-en-4-in-3-ol	273
<b>5.3.2 Procedimiento general para la síntesis de los 1,6-eninos con alquino conjugado (45a-d)</b>	274
<b>5.3.3 Datos experimentales de los 1,6-eninos con alquino conjugado (42a-d)</b>	274
(E)-2-(Pent-2-en-4-in-1-il)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (42a)	275
(E)-2-(But-2-in-1-il)-2-(pent-2-en-4-in-1-il)malonato de dimetilo (42b)	275
(E)-2-(5-Fenilpent-2-en-4-in-1-il)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (45c)	275
<b>6. Reacciones de carbonatos alílicos derivados de 1,6-eninos catalizadas por Pd</b>	276
<b>6.1. Reacciones de formación de alilboronatos catalizadas por complejos (NHC)Pd</b>	276
<b>6.1.1. Preparación de los derivados de malonato de dimetilo y N-tosilo</b>	276
2-(4-Fenilbut-3-in-1-il)malonato de dimetilo	276
4-Metil-N-(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida	277
4-Metil-N-(3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida	278
<b>6.1.2. Procedimiento general para la síntesis de derivados de bis(sulfonilo)</b>	279
5,5-Bis(fenilsulfonil)pent-2-ino	279
(E)-5,5-Bis(fenilsulfonil)pent-2-en-1-il carbonato de metilo	280
<b>6.1.3. Preparación de los derivados bromados</b>	280
(Z)-4-Hidroxibut-2-en-1-ilcarbonato de metilo	280
(Z)-4-Bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo	281
(E)-4-Bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo	282
<b>6.1.4. Procedimiento general para la síntesis de carbonatos alílicos (43a-r)</b>	283
<b>6.1.5. Datos experimentales de los alilcarbonatos (43a-r)</b>	284
(E)-2-(But-2-inil)-2-(4-((metoxicarbonil)oxi)but-2-enil)malonato de dimetilo (43a)	284



(Z)-2-(But-2-inil)-2-(4-((metoxycarbonil)oxi)but-2-enil)malonato de dimetilo (43b)	284
(E)-2-(4-((Metoxycarbonil)oxi)but-2-enil)-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (43c)	285
(Z)-2-(4-((Metoxycarbonil)oxi)but-2-enil)-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (43d)	285
(E)-4-(N-(But-2-inil)-4-metilfenilsulfonamida)but-2-enil carbonato de metilo (43e)	286
(Z)/(E)-4-(N-(But-2-inil)-4-metilfenilsulfonamida)but-2-enil carbonato de metilo (43f)	286
(E)-(4-(4-Metil-N-(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)fenilsulfonamido)but-2-enil) carbonato de metilo (43g)	287
(Z)/(E)-(4-(4-Metil-N-(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)fenilsulfonamido)but-2-enil) carbonato de metilo (43h)	288
(Z)-(4-(4-Metil-N-(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)fenilsulfonamido)but-2-enil) carbonato de metilo (43i)	288
(Z)-2-(4-((Metoxycarbonil)oxi)but-2-enil)-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (43j)	289
(E)-2-Alil-2-(4-((metoxycarbonil)oxi)but-2-enil)malonato de dimetilo (43k)	289
(E)-2-(4-((Metoxycarbonil)oxi)but-2-enil)malonato de dimetilo (43l)	290
(E)-2-(4-((Metoxycarbonil)oxi)but-2-enil)-2-(3-(4-metoxifenil)prop -2-inil)malonato de dimetilo (43m)	290
(Z)-2-(4-((Metoxycarbonil)oxi)but-2-enil)-2-(3-(4-metoxifenil)prop -2-inil)malonato de dimetilo (43n)	291
(E)-(4-(4-Metil-N-(prop-2-inil)fenilsulfonamido)but-2-enil)carbonato de metilo (43o)	292
(E)-5,5-bis(fenilsulfonil)non-2-en-7-inil-carbonato de metilo (43p)	292
(E)-5,5-bis(fenilsulfonil)-8-(trimetilsilil)oct-2-en-7-inil-carbonato de metilo (43q)	293
(E)-5,5-bis(fenilsulfonil)oct-2-en-7-inil-carbonato de metilo (43r)	293
<b>6.1.6. Procedimiento general para la síntesis de alilboronatos mediante reacciones de acoplamiento de Miyaura.</b>	294
<b>6.1.7. Datos experimentales de los alilboronatos procedentes de la reacción de acoplamiento de Miyaura</b>	295
(E)-2-(But-2-inil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (44ab)	295
(E)-2-(3-Fenilprop-2-inil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (44cd)	295
(E)-N-(But-2-in-1-il)-4-metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)bencenosulfonamida (44ef)	296
(E)-4-Metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)-N-(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)bencenosulfonamida (44gh)	297

(E)-N-(3-(4-Metoxifenil)prop-2-inil)-4-metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)bencenosulfonamida (44i)	297
(E)-2-(But-2-inil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (44j)	298
(E)-2-Alil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (44k)	298
(E)-2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (44l)	299
(E)-2-(5,5-Bis(fenilsulfonil)non-2-en-7-inil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (44p) y 2-((E)-2-((E)-2-Etililiden-4,4-bis(fenilsulfonil)ciclopentil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (45p)	299
(E)-(4,4-Bis(fenilsulfonil)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oct-6-en-1-inil)trimetilsilano (44q) y ((E)-(4,4-Bis(fenilsulfonil)-2-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)ciclopentiliden)metil)trimetilsilano (45q)	300
(Z)-2-((4,4-Bis(fenilsulfonil)-2-vinilciclopentiliden)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (46)	300
<b>6.2. Reacciones de formación de alquenilboronatos por ciclación borilativa de alilcarbonatos catalizada por Pd.</b>	301
<b>6.2.1. Procedimiento general para las reacciones de ciclación borilativa de alilcarbonatos catalizada por Pd.</b>	301
<b>6.2.2. Datos experimentales de los alquenilboronatos sintetizados por ciclación borilativa de alilcarbonatos</b>	301
(E)-3-(1-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etiliden)-4-vinilciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (51ab)	302
(E)-3-(Fenil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)-4-vinilciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (51cd)	302
(Z)-3-(1-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etiliden)-1-tosil-4-vinilpirrolidina (51ef)	303
(E)-((4-Metoxifenil)(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)-4-vinilciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (51mn)	304
(E)-3-((4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)-1-tosil-4-vinilpirrolidina (51o)	304
(E)-2-(1-(4,4-Bis(fenilsulfonil)-2-vinilciclopentiliden)etil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (51p)	305
(E)-((4,4-Bis(fenilsulfonil)-2-vinilciclopentiliden)(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)trimetilsilano (51q)	306
<b>7. Nuevas aproximaciones sintéticas para la formación de especies boriladas a partir del empleo de acetatos y carbonatos alílicos</b>	306
<b>7.1. Síntesis de alilboronatos a partir de acetatos alílicos.</b>	306
Acetato de (Z)-4-bromobut-2-enilo	306
(Z)-2-(4-Acetoxibut-2-enil)malonato de dimetilo (54)	307

Acetato de (Z)-5,5-bis(fenilsulfonil)pent-2-enilo (55)	308
(E)-2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (44I)	309
<b>7.2. Procedimiento general para la síntesis de derivados del (E)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (44I)</b>	310
<b>7.2.1. Datos experimentales de los alilboronatos (44ab, 48 y 55)</b>	310
(E)-2-(But-2-inil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (44ab)	310
(E)-2-(prop-2-inil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (48)	311
(E)-2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)-2-(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)malonato de dimetilo (55)	311
<b>8. Funcionalización de alil- y alquenilboronatos</b>	312
<b>8.1. Procedimiento general para la oxidación de alil- y alquenilboronatos</b>	312
<b>8.1.1. Datos experimentales de los productos de reacciones de oxidación (36a-c y 52)</b>	312
(E)-3-(3-Hidroxiprop-1-enil)-4-metilenociclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (36a)	312
(E)-3-Etilen-4-((E)-3-Hidroxiprop-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (36b)	313
(E)-3-((E)-3-Hidroxiprop-1-enil)-4-((trimetilsilil)metilenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (36c)	313
1-(1-Tosil-4-vinilpirrolidin-3-il)etanona (52)	314
<b>8.2. Formación de sales de trifluoroborato: datos experimentales para la síntesis de (E)-(3-(4,4-bis(metoxicarbonil)-2-metilenciclopentil)alil)trifluoroborato potásico (37)</b>	315
<b>8.3. Procedimiento general para reacciones de alilación de alilboronatos.</b>	315
<b>8.3.1. Datos experimentales de los productos de reacciones de alilación (38a-b, 39)</b>	316
(E)-3-(4-Hidroxi-4-fenilbut-1-enil)-4-metilenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (38a)	316
(E)-3-Etileno-4-((E)-4-hidroxi-4-fenilbut-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (38b)	317
3-(1-Hidroxi-1-fenilbut-3-en-2-il)-4-metilenociclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (39)	317
<b>8.4. Procedimiento general para reacciones de acoplamiento de Suzuki de boronatos</b>	318
<b>8.4.1. Datos experimentales de los productos de acoplamiento de Suzuki</b>	319

3-(1-(4-Cianofenil)alil)-4-metilenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (40a) y (E)-3-(3-(4-Cianofenil)prop-1-enil)-4-metilenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (41a).	319
3-(1-(4-Cianofenil)alil)-4-metilenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (40a)	320
(Z)-3-(1-(4-Cianofenil)etiliden)-4-vinilciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (53ab)	321
(E)-4-(1-(1-Tosil-4-vinilpirrolidin-3-iliden)etil)benzonitrilo (53ef)	322
(Z)-4-(1-(4,4-Bis(fenilsulfonil)-2-vinilciclopentiliden)etil)benzonitrilo (53p)	322
2-(But-2-inil)-2-(2-(4-cianofenil)but-3-enil)malonato de dimetilo (47a)	323
2-(2-(4-Cianofenil)but-3-enil)-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (47b)	324
N-(But-2-inil)-N-(2-(4-cianofenil)but-3-enil)-4-metilbencenosulfonamida (47c)	324
<b>8.5 Reacciones de cicloisomerización catalizadas por Au</b>	325
(E)-2-(Prop-2-inil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (48)	325
<b>8.5.1. Procedimiento para la reacción de cicloisomerización del alilboronato (48).</b>	326

## Parte experimental

### 1. Métodos experimentales

En esta *Parte experimental*, se detalla la preparación y la caracterización de los productos que aparecen en el apartado *Resultados y Discusión*.

Los disolventes anhidros empleados: tolueno, THF, DMF, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 1,4-dioxano y DMSO (todos ellos de SDS y de grado analítico) y xileno (Carlo Erba, mezcla de isómeros) se secaron varios días antes de su uso sobre tamiz molecular (4Å) activado y se almacenaron bajo atmósfera de argón. Se mantuvieron en estas condiciones durante su uso.

Los reactivos comerciales se utilizaron sin ningún tipo de purificación adicional y se pesaron al aire. El acetato de paladio (Fluka), el trifluoroacetato de paladio (Fluorochem), el cloruro de platino (Johnson Matthey), el cloruro de trietilfosfina oro (I) (Strem Chemicals), el hexafluoroantimoniato de plata (V) (Fluorochem), el cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (Alfa Aesar), la triciclohexilfosfina (Aldrich) y el tricloroetileno (Aldrich) se almacenaron a temperatura ambiente dentro de una caja seca. El bis(pinacolato)diboro (Fluorochem) se almacenó bajo atmósfera de argón a 4 °C.

Para llevar a cabo la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice (Carlo Erba reagents-SDS S. A., Chromatogel 60 ACC, 40-60 µm), alúmina (Aldrich, Aluminum oxide activated, neutral, Brockmann I) y para la cromatografía en capa fina, placas de TLC de aluminio con 0.20 mm de Sílicagel 60 (F<sub>254</sub>, SDS y ALUGRAM® Xtra G/UV254 SIL) que se visualizaron bajo luz UV de 254/365 nm o mediante el uso de un revelador químico adecuado como el ácido fosfomolibdico o la vainillina.

Las reacciones se realizaron bajo atmósfera de argón y el tratamiento posterior se llevó a cabo al aire.

Los espectros de RMN se realizaron a 23 °C en espectrómetros Bruker AC-300 (300 MHz en <sup>1</sup>H y 75 MHz en <sup>13</sup>C) y Bruker AMX-500 (500 MHz en <sup>1</sup>H y 125 MHz en <sup>13</sup>C). Las constantes de acoplamiento (*J*) se muestran en Hz y los desplazamientos químicos ( $\delta$ ), tanto en <sup>1</sup>H-RMN como en <sup>13</sup>C{H}-RMN, se indican en partes por millón (ppm) y en

ambos casos, los espectros fueron calibrados empleando la señal residual del disolvente deuterado.<sup>385</sup>

Los análisis de espectrometría de masas se realizaron en el Servicio Interdepartamental de Investigación (SIdI) de la Universidad Autónoma de Madrid. Para ello se utilizaron distintas técnicas, como son: El (usando un cromatógrafo de gases GCT (Agilent Technologies 6890N/Waters)) y Electrospray (usando un cromatógrafo de líquidos HPLC1100 (Agilent Technologies) acoplado a espectrómetro de masas con analizador de masas híbrido Q-TOF). Los experimentos de GC-MS se realizaron en un equipo Agilent GCT-Micromass TOF.

## 2. Preparación de los catalizadores

Durante la optimización de las condiciones de reacción de las metodologías desarrolladas en esta tesis doctoral se han utilizado algunos catalizadores comercialmente disponibles como por ejemplo:  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (Aldrich), el Pd sobre carbono (Aldrich) y el  $\text{PtCl}_2(\text{SEt}_2)_2$  (Alfa Aesar). A continuación se detalla la preparación de los catalizadores que no son comerciales.

### Diclorobis(acetonitrilo)paladio (II): $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$

Este catalizador se sintetizó según el procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>386</sup> Se prepara una suspensión de  $\text{PdCl}_2$  (1 g, 5.6 mmol) en MeCN (25 mL) y se agita a reflujo durante 3 horas. La disolución naranja-marrón resultante se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se tritura con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se filtra, se lava con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se seca al aire. El complejo se obtiene como un sólido amarillo anaranjado con un rendimiento del 82% (1.19 g).

### Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II): $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$

Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>387</sup> se prepara una suspensión de  $\text{PdCl}_2$  (0.3 g, 1.69 mmol) y LiCl (0.14 g, 3.38 mmol) en MeOH anhidro (5 mL) y se agita

---

<sup>385</sup> Weigert, F. J.; Roberts, J.D. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 313-316.

<sup>386</sup> Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1985.

<sup>331</sup> Cavicchioli, M.; Decortiat, S.; Bouyssi, D.; Goré, J.; Balme, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11463-11478

<sup>387</sup> Oskooie, H. A.; Heravi, M. M.; Behbahani, F. K. *Molecules* **2007**, *12*, 1438-1446.

a reflujo durante una hora. A continuación se añade la  $\text{PPh}_3$  (0.89 g, 3.38 mmol) y se agita a reflujo hasta que se forma un sólido amarillo insoluble. El crudo se enfría a temperatura ambiente y el sólido amarillo se filtra a vacío, se lava con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se seca a presión reducida. El complejo se obtiene como un sólido amarillo con un rendimiento del 93% (1.1 g).

**Bis(dibencilidenacetona)paladio (0):  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{dba}$**

Este complejo se sintetizó según el procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>388</sup> Se prepara una suspensión de  $\text{PdCl}_2$  (1 g, 5.6 mmol) y  $\text{LiCl}$  (0.48 g, 11.3 mmol) en  $\text{MeOH}$  (45 ml) y se agita a reflujo hasta su completa disolución. A continuación se añade dibencilidenacetona (3.9 g, 16.6 mmol) y se agita a reflujo durante 10 minutos. Seguidamente se añade una disolución acuosa saturada de  $\text{NaOAc}$  (1.4 g, 17.1 mmol, en la mínima cantidad de agua) y se agita durante 30 minutos más a esa temperatura. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y el precipitado se filtra, se lava sucesivamente con agua,  $\text{EtOH}$  y  $\text{Et}_2\text{O}$ , obteniéndose el complejo  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{dba}$  con un rendimiento del 84% (2.7 g). Este complejo es estable al aire.

***Trans*-Diclorobis(dimetilsulfuro)paladio (II): *trans*- $\text{PdCl}_2(\text{SMe}_2)_2$  (4)**

Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>331</sup> se prepara una suspensión de  $\text{PdCl}_2$  (1.5 g, 8.45 mmol) y  $\text{LiCl}$  (716 mg, 16.89 mmol) en  $\text{MeOH}$  anhidro (45 mL) y se agita a reflujo durante una hora. A continuación la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se añade lentamente  $\text{SMe}_2$  (1.06 g, 17 mmol) y se agita a temperatura ambiente observándose la formación de un precipitado de color dorado. La mezcla se mantiene bajo agitación durante 2 horas. El sólido se filtra a vacío, se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{Et}_2\text{O}$  y se seca a presión reducida. El complejo se obtiene como un sólido marrón-dorado con un rendimiento del 81% (2.07 g).

<sup>388</sup> Takahashi, Y.; Ito, Ts.; Sakai, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc. D.* **1970**, 1065-1066.

**Trans-Diclorobis(dimetilsulfuro)platino (II): *trans*-PtCl<sub>2</sub>(SMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (5)**

Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía para la síntesis de *trans*-PtCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,<sup>320,332</sup> se prepara una disolución de K<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> (560 mg, 1.35 mmol) en 6.7 mL de H<sub>2</sub>O y se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añade lentamente SMe<sub>2</sub> (672 mg, 7.45 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente observándose la formación de un precipitado de color amarillo. La mezcla se mantiene bajo agitación durante 2 horas. El sólido se filtra a vacío, se lava con H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O y se seca a presión reducida. El complejo se obtiene como un sólido amarillo con un rendimiento del 65% (341 mg)

**Trans-Diclorobis(dietilsulfuro)platino (II): *trans*-PtCl<sub>2</sub>(Et<sub>2</sub>S)<sub>2</sub> (6)**

Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>320,332</sup> se prepara una disolución de K<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> (500 mg, 1.20 mmol) en H<sub>2</sub>O (6 mL) y se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añade lentamente SEt<sub>2</sub> (434 mg, 4.82 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente observándose la formación de un precipitado de color amarillo. La mezcla se mantiene bajo agitación durante 20 minutos. El sólido se filtra a vacío, se lava con H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O y se seca a presión reducida. El complejo se obtiene como un sólido amarillo con un rendimiento del 53% (285 mg).

### **3. Reactividad de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) con enlaces B-B**

#### **3.1. Síntesis y estudio de la reactividad de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) frente a derivados de boro.**

##### **3.1.1. Síntesis de los complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II)**

---

<sup>320</sup> (a) Chassot, L.; Mueller, E.; Von Zelewsky, A. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 4249-4253.

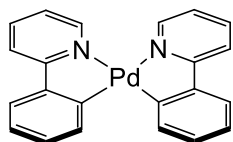
<sup>332</sup> (a) De Crisci, A. G.; Lough, A. J.; Multani, K.; Fekl, U. *Organometallics* **2008**, 27, 1765-1779. (b) Powers, D. C.; Xiao, D. Y.; Geibel, M. A. L.; Ritter, T. J. *Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14530-14536.



La síntesis de los complejos ciclometalados **1** y **2** se llevó a cabo de acuerdo con los tres procedimientos que se van a detallar a continuación:

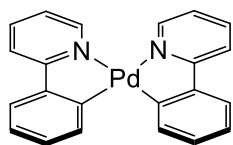
### Bis[(2-piridil)-1,2-fenilen]paladio(II) (**1**)

#### Método A:



Una solución compuesta por *trans*-PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (250 mg, 0.83 mmol) en 15 mL de Et<sub>2</sub>O se añade gota a gota, bajo agitación y a -78 °C durante una hora, a una suspensión de 2 equivalentes del ligando litiado, formada a partir de la reacción entre la 2-(2-bormofenil)piridina (**3**) (388 mg, 1.66 mmol) y 0.7 mL de una disolución de *n*-BuLi (2.5 M en hexano) en 15 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro. Una vez finalizada la adición del complejo de Pd(II) y transcurridos 20 minutos, se deja que el crudo de reacción alcance poco a poco temperatura ambiente conservando la agitación. A continuación, se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con H<sub>2</sub>O, se seca sobre una mezcla de MgSO<sub>4</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra por gravedad sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro depositado sobre algodón en un embudo cónico. Seguidamente, el disolvente se elimina parcialmente bajo presión reducida hasta dejar aproximadamente un volumen de 1 mL y se añade Et<sub>2</sub>O produciéndose la precipitación de un sólido amarillo que es aislado mediante filtración a vacío y posterior lavado con Et<sub>2</sub>O. El sólido resultante se lava finalmente con acetona proporcionando el complejo **2**<sup>320,332</sup> puro como un sólido amarillo con un rendimiento del 10% (35 mg).

#### Método B:



En un matraz de 25 mL se introduce 2-(2-(trimetilestannil)fenil)piridina (**7**) (100 mg, 0.31 mmol), y *trans*-PdCl<sub>2</sub>(SMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (47 mg, 0.15 mmol). bajo argón y a continuación se añaden 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente

<sup>320</sup> (a) Chassot, L.; Mueller, E.; Von Zelewsky, A. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 4249-4253.

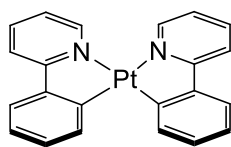
<sup>332</sup> (a) De Crisci, A. G.; Lough, A. J.; Multani, K.; Fekl, U. *Organometallics* **2008**, 27, 1765-1779. (b) Powers, D. C.; Xiao, D. Y.; Geibel, M. A. L.; Ritter, T. J. *Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14530-14536.

durante 12 horas. Transcurrido este tiempo de reacción, se realiza una filtración del crudo sobre celita y se elimina parcialmente el disolvente bajo presión reducida hasta dejar aproximadamente 1 mL. Posteriormente se añade Et<sub>2</sub>O y se observa la precipitación de un sólido amarillo que es aislado mediante filtración a vacío y lavado con Et<sub>2</sub>O. Por concentración de las aguas madres se obtiene una segunda cosecha del complejo amarillo final **1**,<sup>320,332</sup> el cual se aísla con un rendimiento global del 72% (92.6 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.93-7.79 (m, 4H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 4H, parcialmente solapado con la señal del CHCl<sub>3</sub>), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 166.02 (C), 162.75 (CH), 148.62 (C), 147.17 (CH), 139.61 (CH), 138.55 (CH), 130.36 (CH), 124.44 (CH), 123.89 (C), 122.32 (CH), 119.78 (CH).

### Bis[(2-piridil)-1,2-fenilen]platino(II) (**2**)

#### Método A:



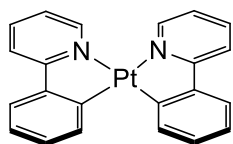
Una solución compuesta por *trans*-PtCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (250 mg, 0.83 mmol) en 15 mL de Et<sub>2</sub>O se añade gota a gota, bajo agitación a -78 °C durante 1 hora, a una suspensión de 2 equivalentes del ligando litiado, formado a partir de la reacción entre la 2-(2-bromofenil)piridina (**3**) (262 mg, 1.12 mmol) y 0.5 mL de una disolución de *n*-BuLi (2.5 M en hexano) en 15 mL de Et<sub>2</sub>O. Una vez finalizada la adición del complejo de Pt(II) y transcurridos 20 minutos, se deja que el crudo de reacción alcance poco a poco temperatura ambiente conservando la agitación. A continuación, se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con H<sub>2</sub>O, se seca sobre una mezcla de MgSO<sub>4</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra por gravedad sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro depositado sobre algodón en un embudo cónico. A continuación, el disolvente se elimina parcialmente bajo presión reducida hasta dejar aproximadamente un volumen de 1 mL y se añade Et<sub>2</sub>O produciéndose la precipitación de un sólido amarillo que es aislado mediante filtración a vacío y lavado con Et<sub>2</sub>O. Por

<sup>320</sup> (a) Chassot, L.; Mueller, E.; Von Zelewsky, A. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 4249-4253.

<sup>332</sup> (a) De Crisci, A. G.; Lough, A. J.; Multani, K.; Fekl, U. *Organometallics* **2008**, 27, 1765-1779. (b) Powers, D. C.; Xiao, D. Y.; Geibel, M. A. L.; Ritter, T. J. *Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14530-14536.

concentración de las aguas madres se puede obtener una segunda cosecha del complejo de Pt(II) final. El sólido resultante se lava finalmente con acetona proporcionando el complejo puro **2**<sup>320,332,389</sup> como un sólido naranja con un rendimiento del 57% (321 mg).

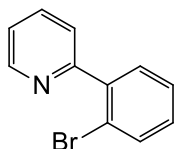
### Método C:



En un matraz de 25 mL se introduce 2-(2-(trimetilestannil)fenil)piridina (**7**) (57 mg, 0.18 mmol), *trans*-PtCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (40 mg, 0.09 mmol) y Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0.18 mmol) bajo argón y se añade a continuación 6 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y posteriormente se calienta a 40 °C durante 5 horas. Seguidamente, se realiza una filtración del crudo sobre celita empleando EtOAc como eluyente y a continuación, se elimina el disolvente parcialmente bajo presión reducida hasta dejar aproximadamente 1 mL. Se añade Et<sub>2</sub>O y se observa la precipitación de un sólido amarillo que es aislado mediante filtración a vacío y lavado con Et<sub>2</sub>O. Por concentración de las aguas madres se obtiene una segunda cosecha del complejo naranja final **2**,<sup>320,332</sup> el cual se aísla con un rendimiento global del 12% (5.44 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.31 – 8.05 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 3.8 Hz, 4H), 7.64 (dt, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 2H), 7.36-7.27 (m, 4H, parcialmente solapado con la señal del CHCl<sub>3</sub>), 7.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 166.85 (C), 147.93 (CH), 147.71 (C), 146.44 (CH), 137.99 (CH), 137.78 (CH), 130.16 (CH), 123.61 (CH), 123.45 (C), 122.16 (CH), 119.50 (CH).

### 2-(2-Bromofenil)piridina (**3**)



Siguiendo la metodología descrita en la bibliografía, en un tubo se introduce la 2-fenilpiridina (384 mg, 2.48 mmol) junto con Pd(OAc)<sub>2</sub> (27.81mg, 0.12 mmol, 0.05 equiv.) y NBS (529.2mg, 2.97 mmol). El

<sup>320</sup> (a) Chassot, L.; Mueller, E.; Von Zelewsky, A. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 4249-4253.

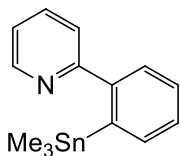
<sup>332</sup> (a) De Crisci, A. G.; Lough, A. J.; Multani, K.; Fekl, U. *Organometallics* **2008**, 27, 1765-1779. (b) Powers, D. C.; Xiao, D. Y.; Geibel, M. A. L.; Ritter, T. J. *Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14530-14536

<sup>389</sup> Cuando esta reacción se lleva a cabo utilizando el complejo *trans*-Pt(SMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, el complejo **2**, se aísla con un rendimiento del 30%. La síntesis del complejo **2** a través del **Método B** no proporciona resultados satisfactorios.

sistema se purga con argón y se añaden 36 mL de acetonitrilo anhidro. Se sella bien el tubo con teflón y la mezcla se calienta a 120 °C bajo agitación durante 12 horas. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y se realiza una purificación del crudo obtenido mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:AcOEt, 95:5) aislando así el producto **3**<sup>111</sup> como un aceite anaranjado con un rendimiento del 69% (400.6 mg).<sup>390</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.77 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 2H).

## 2-(2-(Trimetilestannil)fenil)piridina (**7**)



Una disolución compuesta por clorotrimetilestannano (204 mg, 1.02 mmol) en 1 mL de THF anhidro se añade, gota a gota y bajo agitación a -78°C durante 1 hora, a una suspensión de 1.13 equivalentes del ligando litiado, formado por reacción entre la 2-(2-bromofenil)piridina (**3**) (200 mg, 0.85 mmol) y 0.42 mL de una disolución de *n*-BuLi (2.5 M en hexano) en 2 mL de THF anhidro. Finalizada la adición y transcurridos 25 minutos, se deja que el crudo de reacción alcance poco a poco temperatura ambiente conservando la agitación. A continuación, se añaden 3 mL de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl ajustada a pH = 8 y se mantiene bajo agitación durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) y H<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). El combinado de fases orgánicas se seca con una mezcla de MgSO<sub>4</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra por gravedad sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro depositado sobre algodón en un embudo cónico. Posteriormente, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre alúmina (hexano:AcOEt = 12:1) para obtener así el producto **7** como un aceite incoloro con un rendimiento del 91% (246 mg).

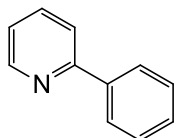
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (d, *J* = 4.62 Hz, 1H), 7.89-7.78 (m, 2H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.44-7.43 (m, 2H), 7.28 (ddd, *J* = 7.36, 4.83, 0.98, Hz, 1H parcialmente solapado por la señal de CHCl<sub>3</sub>), 0.15 (s, 9H, SnMe<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 157.35 (C),

<sup>311</sup> (d) Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11483-11498.

<sup>390</sup> También se obtiene el producto dibromado en posición *orto*- con un rendimiento del 9%.

147.55 (CH), 143.65 (C), 143.01 (C), 137.49 (CH), 137.29 (CH), 128.74 (CH), 128.62 (CH), 126.17 (CH), 122.16 (CH), 120.30 (CH), -5.42 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [M-H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NSn: 320.0458; encontrado: 320.0446.

## 2-Fenilpiridina (8)

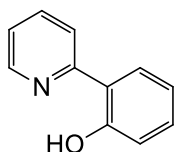


A una solución compuesta por 2-bromopiridina (1,50 g, 9.49 mmol), ácido fenilborónico (1.74 g, 14.24 mmol) y PPh<sub>3</sub> (0.44g, 1.68 mmol) en 36 mL de DME, se le añade Pd/C (10% wt) (0.95 g, 0.19 mmol) y 18 mL de una disolución 2 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 12 horas. La suspensión negra formada se filtra sobre celita empleando como eluyente AcOEt. Se evapora el disolvente parcialmente hasta un volumen aproximado de 25 mL y se lava sucesivamente con una disolución de NaOH (10% v/v) (3x20 mL) y una disolución saturada de NaCl (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca con una mezcla de MgSO<sub>4</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra por gravedad sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro depositado sobre algodón en un embudo cónico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (hexano: AcOEt = 9:1) lo que proporciona el producto **8**<sup>391</sup> como un aceite ligeramente amarillento con un rendimiento del 69% (1.0 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.52-7.37 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 1H, parcialmente solapado con la señal del CHCl<sub>3</sub>).

### 3.1.2. Reactividad de los complejos ciclometalados de Pd(II), y Pt(II), con enlaces B-B y enlaces B-H.

#### 2-(Piridin-2-il)fenol (9)



El **2-(Piridin-2-il)fenol (9)** se obtuvo como resultado del tratamiento del complejo cicloplatinado **2**, con bis(catecolato)diboro que conduce la formación del derivado borilado el cual, posteriormente, es oxidado según el procedimiento que se detalla a continuación: En un matraz se pesa el complejo

<sup>391</sup> Tagata, T.; Nichida, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9412-9415. Este producto fue sintetizado para la elaboración de 2-(2-bromofenil)piridina (**3**). En el estudio de la reactividad de los complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) con enlaces B-B y enlaces B-H bajo distintas condiciones de reacción se observó la formación de este producto cuyos datos de caracterización coinciden con el producto sintetizado bajo este procedimiento.

(**2**) (100 mg, 0.199 mmol) junto con bis(catecolato)diboro (47.23 mg, 0.199 mmol) y se purga con argón. A continuación se añaden 2 mL de THF destilado sobre sodio y benzofenona y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida. Al residuo se le añade Et<sub>2</sub>O y se aísla el sólido resultante. A continuación, se elimina el disolvente del filtrado a presión reducida y este nuevo residuo se disuelve en 3 mL de THF anhidro y se enfría a 0 °C para posteriormente añadir poco a poco 1 mL de NaOH (3M) seguido de 0.75 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (33% w/v) La reacción se mantiene bajo agitación durante 5 horas y se monitoriza por TLC (hexano:AcOEt = 6:4) hasta su finalización. A continuación, se añaden 3.5 mL de una solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la mezcla se agita durante 20 minutos. Posteriormente se añaden 10 mL de disolución acuosa de NaOH (1M) y se realiza una extracción con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). Se seca la fase orgánica con una mezcla de MgSO<sub>4</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra por gravedad sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro depositado sobre algodón en un embudo cónico. Se elimina el disolvente a presión reducida y se obtiene así la 2-fenilpiridina (**8**) con un rendimiento del 15% (4.7 mg). La fase acuosa se extrae de nuevo con Et<sub>2</sub>O y una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl ajustada entre un rango de pH = 5-6. Se seca la fase orgánica con una mezcla de MgSO<sub>4</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra por gravedad sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro depositado sobre algodón en un embudo cónico y se elimina de nuevo el disolvente a presión reducida. El compuesto **9**<sup>392</sup> se aisló como un aceite amarillo con un rendimiento del 25% (9 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)  $\delta$  14,14, (bs, 1H), 8.48 (d,  $J$  = 4.72 Hz, 1H),  $\delta$  8.04 (dd,  $J$  = 8.36, 1.36 Hz, 1H),  $\delta$  7.87 (m, 2H),  $\delta$  7.28 (dd,  $J$  = 7.29, 5.09 1H),  $\delta$  7.17 (dt,  $J$  = 7.23, 1.63, 1H),  $\delta$  6.79 (m, 2H). HRMS-ESI: [M-H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO: 172.0756; encontrado: 172.0753.

### 3.1.3. Síntesis y estudio de la reactividad de ligandos tridentados N<sup>^</sup>C<sup>^</sup>N y oxapaladaciclos con derivados de boro

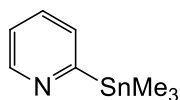
Con el fin de estudiar las reacciones de adición de organoboranos sobre complejos con ligandos ciclometalados tridentados, se llevó a cabo la síntesis de los complejos **12**, **13** y **14** según los procedimientos descritos en la bibliografía. Los compuestos

---

<sup>392</sup>Chen, X.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6790-6791.

precursores necesarios para llevar a cabo la síntesis de estos complejos se detallan a continuación:

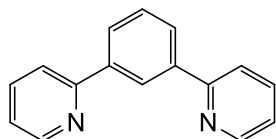
### 2-(2-(Trimetilestannil)piridina (10)



Una disolución de clorotrimetilestannano (3 g, 15.30 mmol) en 16 mL de THF anhidro se añade gota a gota a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, a una suspensión de 1.13 equivalentes del ligando litiado, formado a partir de la reacción entre la 2-bromopiridina (2 g, 12.66 mmol) y 6 mL de una disolución de *n*-BuLi (2.5 M en hexano) en 40 mL de THF anhidro. Finalizada la adición y transcurridos 25 minutos, se deja que la mezcla de reacción alcance poco a poco temperatura ambiente conservando la agitación. A continuación se añaden 25 mL de una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ajustada a  $\text{pH} = 8$  y se mantiene bajo agitación durante 30 minutos. Posteriormente, se realiza una extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 25 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 15 mL) y la fase orgánica se seca con una mezcla de  $\text{MgSO}_4$  y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtra por gravedad sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro depositado sobre algodón en un embudo cónico. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre alúmina, empleando como eluyente hexano/ $\text{AcOEt}$ , 9:1 obteniéndose así el producto **10**<sup>393</sup> como un aceite incoloro con un rendimiento del 61% (1.86 g).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.74 (dc,  $J = 4.91, 1.80, 1.06$  Hz, 1H), 7.51 (dt,  $J = 7.50, 1.86$  Hz, 1H), 7.44 (dc,  $J = 7.473, 1.54, 1.14$  Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 0.34 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ , DEPT-135)  $\delta$  173.73 (C), 150.71 (CH), 133.71 (CH), 131.77 (CH), 122.44 (CH), -9.35 ( $\text{CH}_3$ ).

### 1,3-Di(piridin-2-il)benceno ( $\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{N}$ ) (11)



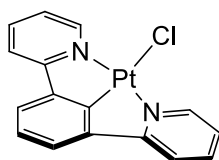
Una mezcla compuesta por 1,3-dibromobenceno (0.15 mL, 1.24 mmol), 2-[2-(trimetilestannil)fenil]piridina (900 mg, 3.72 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (68 mg, 0.09 mmol) y  $\text{LiCl}$  (522.6 mg, 12.41 mmol) en 15 mL de tolueno anhidro se calienta a reflujo durante 3 días. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añaden 10 mL de una disolución saturada de  $\text{KF}$  y la mezcla se agita durante 30 minutos. El residuo sólido formado se filtra y se trata el

<sup>393</sup> Brotschi, C.; Mathis, G.; Leumann, C. J. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1911-1923.

filtrado con 100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 90 mL de una disolución de  $\text{Na}_2\text{HCO}_3$  al 5%. Se separa la fase orgánica que se seca con una mezcla de  $\text{MgSO}_4$  y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidros, se filtra por gravedad sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro depositado sobre algodón en un embudo cónico y se evapora el disolvente. El crudo se cromatografía sobre gel de sílice (hexano: $\text{Et}_2\text{O}$  = 3:1,  $\rightarrow$   $\text{Et}_2\text{O}$ ) para aislar así el producto **11**<sup>337</sup> como un aceite amarillo con un rendimiento del 87% (250 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.72 (dm,  $J$  = 4.83 Hz, 2H),  $\delta$  8.63 (t,  $J$  = 1.85 Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J$  = 7.62, 1.85 Hz, 2H), 7.85 (dt,  $J$  = 8.06, 1.12 Hz, 2H), 7.77 (td,  $J$  = 7.33, 1.5 Hz, 2H), 7.59 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (ddm,  $J$  = 7.5, 4.7 Hz, 2H, parcialmente solapado con la señal del  $\text{CHCl}_3$ ).

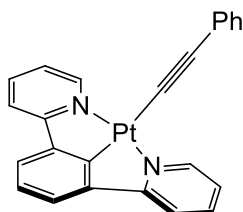
### Cloro(1,3-di(piridin-2-il)benceno)platino (II) (**12**)



Una mezcla de 1,3-di(2-piridil)benceno (100 mg, 0.43 mmol),  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  (178 mg, 0.43 mmol) y  $\text{AcOH}$  (11 mL) se calienta a reflujo (110-115 °C). La reacción se monitoriza mediante la toma de pequeñas alícuotas que son tratadas con  $\text{H}_2\text{O}$ . Si la disolución se torna roja indica la presencia de  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  sin reaccionar. Tras 4 días de reacción, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se filtra a vacío y el sólido separado se lava con  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{EtOH}$  y finalmente con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Por concentración de las aguas madres se puede obtener una segunda cosecha del complejo **12**<sup>337</sup> el cual se aísla como un sólido marrón con un rendimiento global de un 69% (137 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.13 (dd,  $J$  = 5.36, 0.87 Hz,  $J$  ( $^1\text{H}-^{195}\text{Pt}$ ) = 103.20 Hz, 2H), 8.17 (td,  $J$  = 7.38, 1.69 Hz, 2H), 8.09 (br d,  $J$  = 7.17 Hz, 2H), 7.78 (d,  $J$  = 7.60 Hz, 2H), 7.56 (ddd,  $J$  = 7.60, 5.7, 1.69 Hz, 2H) 7.30 (t,  $J$  = 7.81 Hz, 1H).

### $[(\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{N})\text{PtC}\equiv\text{C}]\text{C}_6\text{H}_5$ (**13**)



Una mezcla de fenilacetileno (14  $\mu\text{L}$ , 0.13 mmol) y  $\text{NaOH}$  (5.59 mg, 0.13 mmol) se suspende en una mezcla de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación,

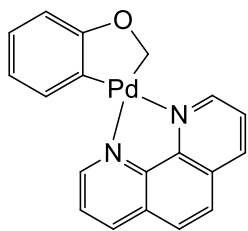
<sup>337</sup> Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M, *Organometallics* **1999**, *18*, 3337-3341.



se añade el complejo **12** (60 mg, 0.12 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en la mínima cantidad de CH<sub>3</sub>CN y se precipita con Et<sub>2</sub>O. Se obtiene un sólido amarillo-anaranjado que se aísla mediante filtración, se lava con Et<sub>2</sub>O y se seca al aire proporcionando el complejo **13**<sup>338</sup> como un sólido amarillo con un rendimiento del 20% (14 mg). En resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H se observa la presencia del complejo de partida **12** en pequeña proporción.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.20 (dd,  $J$  = 5.24, 0.78 Hz, 2H),  $\delta$  8.29 (td,  $J$  = 7.45, 1.69 Hz, 2H),  $\delta$  7.86 (br d,  $J$  = 7.18 Hz, 2H),  $\delta$  7.63 (d,  $J$  = 7.64 Hz, 2H),  $\delta$  7.42-7.35 (m, 5H),  $\delta$  7.25-7.16 (m, 3H). HRMS-ESI: [M]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>Pt: 528.1034; encontrado: 528.1013.

#### (Metilenoxi-1,2-fenilen)(1-10-fenantrolina-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>10</sup>)paladio (**15**)



Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>340</sup> sobre una disolución del oxapaladaciclo **14**<sup>394</sup> (150 mg, 0.20 mmol) en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añade 1,10-fenantrolina (403,2 mg, 2,03 mmol). La disolución naranja que resulta se mantiene a reflujo durante 1 hora apareciendo un precipitado del mismo color. Después de evaporar

el disolvente, el residuo se suspende en 14 mL de Et<sub>2</sub>O, se filtra y se lava con Et<sub>2</sub>O. El complejo obtenido contiene una pequeña cantidad de 1,10-fenantrolina que no ha podido separarse debido a la baja solubilidad de ésta en Et<sub>2</sub>O. La purificación del producto se llevó a cabo por suspensión del sólido en Et<sub>2</sub>O a ebullición (16 mL), filtración en caliente y lavado con Et<sub>2</sub>O, operación que se repite 3 veces para aislar el oxapaladaciclo **18** con un 59% de rendimiento (47 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.48 (m, 2H),  $\delta$  8.67 (dd,  $J$  = 4.90, 1.40 Hz, 1H), 8.49 (m, 2H), 7.92 (parte A sistema AB,  $J$  = 8.72 Hz, 1H), 7.90 (parte B sistema AB,  $J$  = 8.72 Hz, 1H), ,

<sup>337</sup> Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M, *Organometallics* **1999**, *18*, 3337-3341.

<sup>338</sup> Baik, C.; Han, W.-S.; Kang, Y.; Kang, S. O.; Ko, J. J. *Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5900-5910.

<sup>340</sup> Mateo, C.; Cárdenas, D. J.; Fernández-Rivas, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1596-1606.

<sup>394</sup> EL complejo **14** fue sintetizado previamente en el laboratorio siguiendo los métodos descritos en la referencia número 340.

7.80 (dd,  $J = 8.32, 5.03$  Hz, 2H), ), 7.60 (dd,  $J = 7.06, 1.40$  Hz, 1H), ), 7.02 (td,  $J = 7.35, 1.68$  Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.23 (s, 2H).

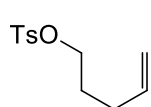
### 3.1.4. Procedimiento general para el estudio de la reactividad de los complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) con enlaces B-B y enlaces B-H.

En un matraz seco se pesa el complejo ciclometalado de Pd(II) o Pt(II) junto con el reactivo de boro correspondiente ( $B_2pin_2$ ,  $B_2cat_2$ , H-Bpin) en cantidad estequiométrica<sup>395</sup> y se purga el sistema con argón. A continuación se añade el disolvente anhidro seleccionado ( $CH_2Cl_2$ , THF, tolueno,  $CH_3CN$ ) y la mezcla de reacción se agita a la temperatura deseada (35 °C a 110 °C) en función del disolvente empleado. La reacción se monitoriza por TLC y una vez completada o transcurrido el tiempo estimado como necesario en cada caso, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra sobre celita. El filtrado se evapora a sequedad a presión reducida y se analiza mediante TLC y  $^1H$ -RMN. Al residuo se le añade  $Et_2O$  y se aísla el sólido resultante que se filtra, se seca a vacío y se analiza mediante TLC y  $^1H$ -RMN. El filtrado se evapora a sequedad e igualmente se analiza mediante TLC y  $^1H$ -RMN.

## 4. Ensayos de reacciones de aminoborilación de alquinos catalizadas por paladio

### 4.1. Preparación de 5-aminopentenos *N*-protegidos.

#### Pent-4-en-1-il-4-metilbencenosulfonato



A una disolución (0.2 M) de 4-penten-1-ol (3.33 g, 38.66 mmol) en 193 mL de  $CH_2Cl_2$  anhidro se añade cloruro de tosilo (8.10 g, 42.53 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (944.5 mg, 7.73 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo argón. A continuación, la mezcla se enfría a 0 °C en un baño de hielo y se añaden lentamente 6.5 mL de  $Et_3N$  durante 5 minutos. Finalizada la adición, la mezcla se retira del baño de hielo y se mantiene bajo agitación a

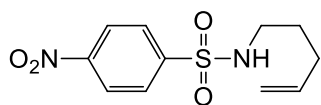
---

<sup>395</sup> Este mismo procedimiento es aplicado para los ensayos realizados utilizando 0.33 equiv. de los complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) y un equivalente de los compuestos borilados.

temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla resultante se diluye con H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O. Se separa la fase etérea y la fase acuosa, la cual se extrae de nuevo con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). El combinado de fases orgánicas se lavan con HCl 2N (2 x 10 mL), disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL) y se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Posteriormente se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 4:1) dando lugar a la obtención del **pent-4-en-1-il-4-metilbencenosulfonato**<sup>396</sup> como un aceite incoloro con un rendimiento del 88% (8.16 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (dt, J = 8.5, 1.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.73-5.62 (m, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H).

#### 4-Nitro-*N*-(pent-4-en-1-il)bencenosulfonamida (**16**)



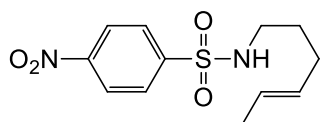
Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>396</sup> a una disolución de **pent-4-en-1-il-4-metilbencenosulfonato** (0.3 M, 1.5g, 6.24 mmol) en 21 mL de DMF anhidra se le añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.6 g, 18.75 mmol) y 4-nitrobenceno-sulfonamida (3.78 g, 18.75 mmol) a temperatura ambiente y en estado sólido. La mezcla amarilla que se obtiene se calienta a 70 °C durante 2 horas, y una vez finalizada la reacción, ésta se enfría a temperatura ambiente y se diluye con 20 mL de H<sub>2</sub>O. A continuación, la mezcla se extrae con EtOAc (3 x 30 mL) y el combinado de fases orgánicas se lava con HCl 2N (2 x 10 mL), disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL) y se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Posteriormente se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 4:1→3:1) dando lugar a la obtención del producto **16** como un sólido amarillo con un 78% de rendimiento (1.3 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37-8.34 (m, 2H), 8.08-8.04 (m, 2H), 5.72-5.64 (m, 1H), 5.15 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 4.98-4.92 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.04 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 1.55-1.62

<sup>396</sup> Mancheno, D. E.; Thornton, A. R.; Stoll, A. H.; Kong, A.; Blakey, S. B. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4110-4113.

(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  150.23 (C), 146.15 (C), 136.98 (CH), 128.41 (CH), 124.55 (CH), 116.07 ( $\text{CH}_2$ ), 42.94 ( $\text{CH}_2$ ), 30.66 ( $\text{CH}_2$ ), 28.88 ( $\text{CH}_2$ ).

**(E)-N-(Hex-4-en-1-il)-4-nitrobenzenesulfonamida (17)**

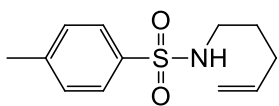


Seguendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>396</sup> a una disolución de (E)-4-hexen-1-ol (0.2 M, 500 mg, 4.79 mmol) en 25 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le añade cloruro de mesitilo

(1.05 g, 9.27 mmol) a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se enfría a 0 °C y se adicionan lentamente 0.81 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  durante 5 minutos. Transcurrida la adición la mezcla se retira del baño de hielo y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente. La reacción se monitoriza por TLC y transcurrida 1 hora, una vez finalizada la reacción, se diluye con 10 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . A continuación, la mezcla se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL) y el combinado de fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL) y se seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro. Posteriormente, se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se disuelve inmediatamente en 27 mL de DMF anhidra y a esta disolución se le añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.5 g, 25.32 mmol) y 4-nitrobenzeno-sulfonamida (5 g, 24.73 mmol) a temperatura ambiente y en estado sólido. La mezcla amarilla que se obtiene se calienta a 70 °C, se monitoriza por TLC hasta que ha reacción se ha completado y posteriormente se enfría a temperatura ambiente y se diluye con 20 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . Seguidamente, la mezcla se extrae con EtOAc (3 x 30 mL) y el combinado de fases orgánicas se lava con HCl 2N (2 x 10 mL), disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL) y se seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro. Posteriormente se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 5:2) dando lugar a la obtención del producto **17** como un sólido amarillo con un 89% de rendimiento (1.2 g).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47-8.35 (m, 2H), 8.14-8.02 (m, 2H), 5.50 (ddt,  $J$  = 13.5, 8.2, 6.7 Hz, 1H), 5.29 (dtd,  $J$  = 10.7, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 4.79 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 3.06 (dd,  $J$  = 13.3, 6.9 Hz, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  150.22 (C), 146.18 (C), 128.61 (CH), 128.42 (CH), 125.68 (CH), 124.54 ( $\text{CH}_2$ ), 43.19 ( $\text{CH}_2$ ), 29.54 ( $\text{CH}_2$ ), 23.94 ( $\text{CH}_2$ ), 12.91 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 4-Metil-*N*-(pent-4-en-1-il)bencenosulfonamida (**18**)

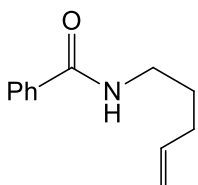


El compuesto **18** se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en la bibliografía para la síntesis de 1.6-eninos.<sup>397</sup> A

una suspensión de  $K_2CO_3$  (1.82 g, 13.17 mmol) en 5 mL de DMF anhidra bajo argón enfriada a 0 °C se le añade lentamente una disolución de *N*-Boc-*p*-toluenosulfonamida (2.38 g, 8.78 mmol) en 5 mL de DMF anhidra bajo argón y se agita a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se añade poco a poco 5-bromopenteno (1.05 g, 7.04 mmol) y se agita la reacción hasta su finalización monitorizando el proceso por TLC. Una vez finalizada, se añade  $Et_2O$  (15 mL) y la fase orgánica se lava con  $H_2O$  (3 x 20 mL). La fase acuosa se extrae con  $Et_2O$  (2 x 15 mL) y el combinado de las fases orgánicas resultantes se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y se rota el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se utiliza en el siguiente paso de reacción sin previa purificación. El sólido se disuelve en 5 mL de  $CH_2Cl_2$  anhidro bajo argón y se añade lentamente ácido trifluoroacético (0.93 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante la noche y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, (eluyente hexano/ $EtOAc$ , 4:1), lo que conduce a la obtención de producto **18** como un aceite anaranjado con un rendimiento del 93% (1.57 g).

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 5.71 (ddt,  $J$  = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, 1H), 4.99 (dd,  $J$  = 5.3, 3.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.96 (dd,  $J$  = 13.0, 6.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.57 (quint,  $J$  = 7.2 Hz, 2H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ , DEPT-135)  $\delta$  143.54 (C), 137.35 (C), 137.22 (C), 129.85 (CH), 127.25 (CH), 115.77 ( $CH_2$ ), 42.83 ( $CH_2$ ), 30.82 ( $CH_2$ ), 28.90 ( $CH_2$ ), 21.66 ( $CH_3$ ).

#### *N*-(Pent-4-en-1-il)benzamida (**19**)



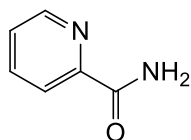
El compuesto **19** se sintetizó a partir de una reacción de alquilación mediante la preparación de una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 346 mg, 8.25 mmol) en 40 mL de DMF anhidra bajo argón la

<sup>397</sup> (a) Zhang, Q.; Xu, W.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1505-1507. (b) Walker, P. R.; Campbell, C. D.; Suleman, A.; Carr, G.; Anderson, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9139-9143.

cual se enfría a 0 °C. A esta suspensión se le añade lentamente una disolución de benzamida (1 g, 8.67 mmol) en 5 mL de DMF anhidra bajo argón y tras la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se añade poco a poco 5-bromopenteno (1.29 g, 8.67 mmol) y la reacción se agita a 50 °C hasta su finalización monitorizando el proceso por TLC. Una vez finalizada, se evapora la mayor parte del disolvente a presión reducida y la mezcla resultante se diluye con 15 mL de EtOAc y se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). La fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x 20 mL) y el combinado de las fases orgánicas resultantes se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se rota el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 3:1), lo que conduce a la obtención de producto **19**<sup>398</sup> como un aceite incoloro con un rendimiento del 39% (610 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81-7.71 (m, 2H), 7.54-7.38 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.85 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.12-4.98 (m, 2H), 3.49 (dd, J = 13.0, 7.0 Hz, 2H), 2.17 (dd, J = 14.5, 6.9 Hz, 2H), 1.82-1.66 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 168.02 (C), 138.41 (CH), 135.40 (C), 131.92 (CH), 129.14 (CH), 127.38 (CH), 115.90 (CH<sub>2</sub>), 40.22 (CH<sub>2</sub>), 31.83 (CH<sub>2</sub>), 29.38 (CH<sub>2</sub>).

### Picolinamida



A una disolución de picolinonitrilo (2.0 g, 19.21 mmol) en 4 mL de DMSO enfriada a 0 °C en un baño de hielo, se le añaden lentamente 2.3 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% w/v) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (371 mg, 2.69 mmol). A continuación, la reacción se deja alcanzar lentamente temperatura y tras 20 minutos se adicionan 70 mL de H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL). El combinado de las fases orgánicas resultante se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se rota el disolvente a presión reducida. Se obtiene así el producto de reacción como un sólido blanco con un rendimiento del 98% (2.3 g).<sup>399</sup>

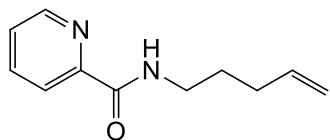
---

<sup>398</sup> Caracterización del producto **22**: Xuan, J.; Li, B.-J.; Feng, Z.-J.; Sun, G.-D.; Ma, H.-H.; Yuan, Z.-W.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1090-1094.

<sup>399</sup> Katritzky, A. R.; Pilarski, B.; Urogi, L. *Synthesis* **1989**, *12*, 949-950.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.98 (td,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.66-7.55 (m, 2H).

#### ***N*-(Pent-4-en-1-il)picolinamida (20)**

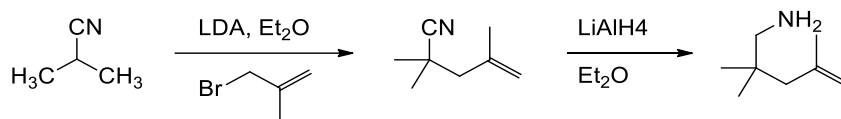


El compuesto **20** se sintetizó a partir de una reacción de alquilación mediante la preparación de una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 790 mg, 19.75 mmol) en 50 mL de DMF anhidra bajo argón y se enfría a 0 °C. A esta suspensión se le añade lentamente una disolución de **picolinamida** (2.23 g, 18.81 mmol) en 40 mL de DMF anhidra bajo argón y tras la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se añade poco a poco 5-bromopenteno (2.94 g, 19.75 mmol) y se agita la reacción a 50 °C hasta su finalización monitorizando el proceso por TLC. Una vez finalizada, se evapora la mayor parte del disolvente a presión reducida y la mezcla resultante se diluye con EtOAc (15 mL) y se lava la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 30 mL). Se extrae la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 mL) y el combinado de las fases orgánicas resultantes se seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 3:1), lo que conduce a la obtención de producto **20**<sup>400</sup> como un aceite incoloro con un rendimiento del 55% (1.92 g).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.42 (ddd,  $J = 7.6, 4.8, 0.8$  Hz, 1H), 5.84 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.6$  Hz, 1H), 5.11-5.02 (m, 2H), 5.00 (dd,  $J = 10.2, 1.3$  Hz, 2H), 3.49 (dd,  $J = 13.6, 6.8$  Hz, 2H), 2.17 (dd,  $J = 14.6, 6.9$  Hz, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  164.35 (C), 150.18 (C), 148.09 (CH), 137.88 (CH), 137.54 (CH), 126.19 (CH), 122.38 (CH), 115.37 ( $\text{CH}_2$ ), 39.05 ( $\text{CH}_2$ ), 31.28 ( $\text{CH}_2$ ), 28.96 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{M-H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ : 191.1178; encontrado: 191.1186.

<sup>400</sup> Siguiendo esta metodología se aisló la amida secundaria dialquilada con un rendimiento del 17%.

## 2,2,4-Trimetilpent-4-en-1-amina



Esquema 169

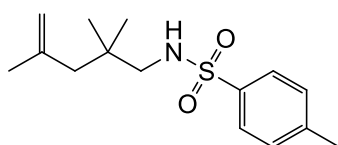
Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía (**Esquema 169**),<sup>401</sup> a 100 mL de una disolución de LDA (0.48 M) en Et<sub>2</sub>O anhidro enfriada a 0 °C en un baño de hielo y bajo argón, se le añade lentamente isobutironitrilo (2.76 g, 40 mmol) y la reacción se mantiene bajo agitación durante 2 horas. A continuación, se le añade lentamente una disolución de 3-bromo-2-metilpropeno (6.48 g, 48 mmol) en 20 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro y la mezcla se mantiene agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se diluye con 10 mL de H<sub>2</sub>O y a continuación, la mezcla se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). El combinado de fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl (2 x 20 mL) y se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Posteriormente se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se disuelve en 80 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro y se adiciona lentamente sobre una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (3.04 g, 80 mmol) en 70 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro bajo argón y enfriada a 0 °C. Finalizada la adición, la mezcla se deja alcanzar temperatura ambiente y posteriormente se calienta a reflujo durante 2 horas. Transcurrido este tiempo de reacción, la reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Seguidamente, la mezcla se enfría a 0 °C en un baño de hielo y se adiciona secuencialmente y gota a gota 4 mL de H<sub>2</sub>O, 4 mL de disolución de NaOH (15%) y 10 mL de H<sub>2</sub>O y se mantiene bajo agitación fuerte durante 1 hora. A continuación, se filtran las sales de aluminio y el filtrado se rota con cuidado a presión reducida dando lugar a la **2,2,4-trimetilpent-4-en-1-amina** como un aceite amarillo con un rendimiento del 95% (4.29 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.80 (dd, J = 31.1, 29.7 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.45 (s, 1H), 0.89 (s, 6H).

<sup>401</sup> (a) Tamaru, Y. H., M.; Higashimura, H.; Yoshida, Z.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3994-4002. (b) Michael, F. E.; B. M. Cochran, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4246-4247. (c) Bovino, M. T.; Chemler, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3923-3927.



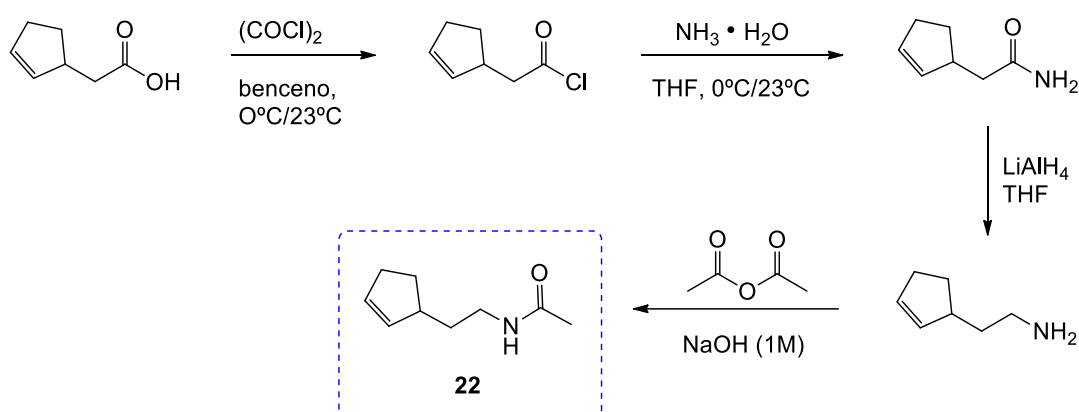
#### 4-Metil-*N*-(2,2,4-trimetilpent-4-en-1-il)bencenosulfonamida (**21**)



Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>402</sup> a una disolución de **2,2,4-trimetilpent-4-en-1-amina** (2.0 g, 15.72 mmol) en 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro bajo argón y enfriada a 0 °C se adicionan 3.41 mL de Et<sub>3</sub>N. Tras 30 minutos bajo agitación, se adiciona con cuidado una suspensión de cloruro de tionilo (2.81 g, 14.78 mmol) en 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro y la mezcla se mantiene bajo agitación y a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se lava con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> (5%, 3 x 20 mL) y una disolución saturada de NaCl (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 5:1), lo que conduce a la obtención de producto **21** como un sólido blanco con un rendimiento del 60% (2.65 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.84 (dd, J = 2.1, 1.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.73 (s, 3H), 0.89 (s, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 143.46 (C), 142.84 (C), 137.21 (C), 129.83 (CH), 127.22 (CH), 115.13 (CH<sub>2</sub>), 53.69 (CH<sub>2</sub>), 47.57 (CH<sub>2</sub>), 34.85 (C), 25.69 (CH<sub>3</sub>), 25.31 (CH<sub>3</sub>), 21.65 (CH<sub>3</sub>).

#### *N*-(2-(ciclopent-2-en-1-il)etil)acetamida (**22**)



Esquema 170

<sup>402</sup> Fuller, P. H.; Kim, J-W.; Chemler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17638-17639.

Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía<sup>403</sup> tal y como se indica en el **Esquema 170**, en un matraz de 3 bocas se prepara una disolución de ácido 2-ciclopentenoico (2.0 g, 15.85 mmol) en 30 mL de benceno bajo argón y se enfría a 0 °C. A esta disolución se le añade lentamente cloruro de oxalilo (4.0 g, 31.71 mmol) y finalizada la adición, se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo resultante que se corresponde con el cloruro derivado se disuelve en 30 mL de THF anhidro. Esta disolución se añade lentamente sobre 30 mL de NH<sub>3</sub> (35%) enfriado a 0 °C y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, se evapora la mayor parte del disolvente a presión reducida y la mezcla resultante se diluye con EtOAc (15 mL) y se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). La fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x 20 mL) y el combinado de las fases orgánicas resultantes se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose la **2-(ciclopent-2-en-1-il)acetamida** como un sólido blanco que se utiliza en el siguiente paso de reacción sin previa purificación.

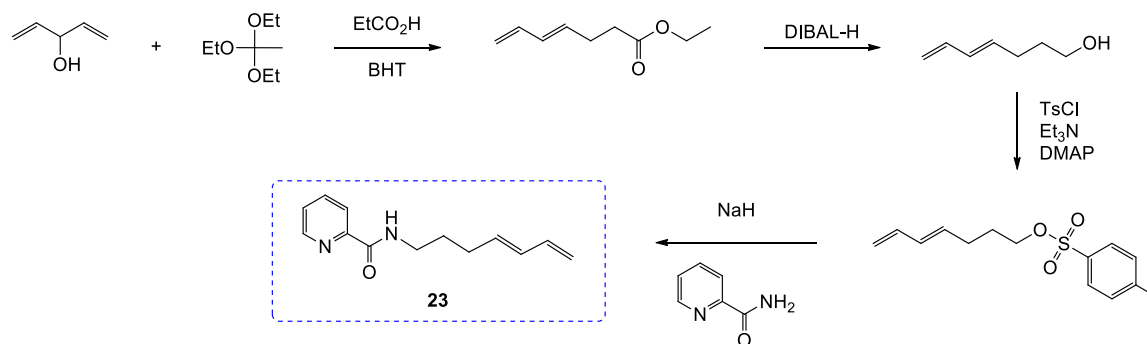
Se prepara una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (2.17 g, 57,26 mmol) en 60 mL de THF anhidro bajo argón y se enfría a 0 °C. A continuación, se adiciona lentamente por cánula una disolución de **2-(ciclopent-2-en-1-il)acetamida** (2.6 g, 19,08 mmol), sintetizada previamente, en 70 mL de THF anhidro bajo argón y enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 36 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se diluye con 100 mL de Et<sub>2</sub>O y posteriormente se adicionan lentamente 13 mL de H<sub>2</sub>O y 24 mL de una disolución 10 M de NaOH, dando lugar a la formación de un precipitado blanco que se filtra y se lava con Et<sub>2</sub>O. El filtrado se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro dando lugar a una disolución de **2-(ciclopent-2-en-1-il)etilamina** en THF/Et<sub>2</sub>O. Esta disolución se enfría a 0 °C y se añade lentamente 3.7 mL de anhídrido acético y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfría a 0 °C, se adiciona lentamente 78 mL de una disolución 1M de NaOH y la mezcla bifásica resultante se mantiene bajo una agitación fuerte a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla se deja reposar y

---

<sup>403</sup> Bertrand, M. B.; Wolfe, J. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6447-6459.

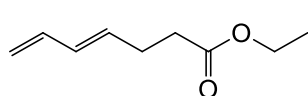
se separan ambas fases. La fase acuosa se extrae con EtOAc (4 x 30 mL) y el combinado de las fases orgánicas se seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se rota el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 10:1  $\rightarrow$  0:1), lo que conduce a la obtención de producto **22** como un aceite amarillo con un rendimiento del 48% (1.5 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.74 (dt,  $J = 7.6, 2.2$  Hz, 1H), 5.65 (dq,  $J = 5.8, 2.0$  Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.42-2.19 (m, 2H), 2.15 – 2.01 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.71 – 1.33 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.14 (C), 134.28 (CH), 131.18 (CH), 43.27 (CH), 38.53 ( $\text{CH}_2$ ), 35.85 ( $\text{CH}_2$ ), 32.09 ( $\text{CH}_2$ ), 29.79 ( $\text{CH}_2$ ), 23.51 ( $\text{CH}_3$ ).

### Preparación de (E)-N-(hepta-4,6-dien-1-il)picolinamida (**23**)



Esquema 171

### (E)-Hepta-4,6-dienoato de etilo



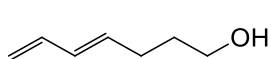
Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>404</sup> una mezcla de 1,4-pentadien-3-ol (2.5 g, 30.0 mmol), trietil ortoacetato (31.0 g, 186.36 mmol) y ácido propiónico (200 mg, 2.70 mmol) se calienta a reflujo (142 °C) bajo argón y con agitación durante una hora. Posteriormente se enfría a temperatura ambiente y se elimina el EtOH formado por destilación a presión reducida [b.p. 78 °C/760 mmHg]. A continuación la mezcla se calienta de nuevo a reflujo durante 2 horas más y se repite el proceso eliminándose de nuevo el EtOH formado por destilación a presión reducida. Al crudo resultante se le añade BHT (100mg, 0.45 mmol)

<sup>404</sup> Ghosh, A. K.; Gong, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1085-1093.

y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se elimina el ortoacetato a vacío [b.p. 51-53 °C/18 mmHg]. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente pentano/Et<sub>2</sub>O, 5:1) lo que conduce a la obtención del **(E)-hepta-4,6-dienoato de etilo** como un aceite incoloro con un rendimiento del 55% (2.5 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.29 (dt, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 15.1, 10.5 Hz, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.12 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 173.52 (C), 137.45 (CH), 133.24 (CH), 132.53 (CH), 116.25 (CH<sub>2</sub>), 60.94 (CH<sub>2</sub>), 34.45 (CH<sub>2</sub>), 28.39 (CH<sub>2</sub>), 14.82 (CH<sub>3</sub>).

### **(E)-Hepta-4,6-dien-1-ol**



Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>405</sup> a una disolución de **(E)-hepta-4,6-dienoato de etilo** (2.5 g, 16.22 mmol)

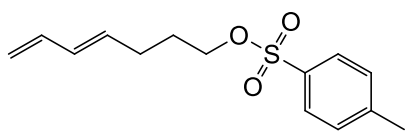
en 40 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro bajo argón y a -78 °C, se le añade lentamente por cánula 17.44 mL de una disolución 1.5 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno. Finalizada la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, la mezcla se enfría a 0 °C y se adicionan gota a gota 2 mL de H<sub>2</sub>O, 2 mL de disolución de NaOH (15%) y 5 mL de H<sub>2</sub>O y se mantiene bajo agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añaden 13 g de MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente del filtrado se evapora con cuidado a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente pentano/Et<sub>2</sub>O, 4:1) lo que conduce a la obtención del **(E)-hepta-4,6-dien-1-ol** como un aceite incoloro con un rendimiento del 52% (920 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.31 (dt, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 15.1, 10.4 Hz, 1H), 5.79 – 5.64 (m, 1H), 5.10 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 2.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75 – 1.60 (m, 2H), 1.27 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 137.21 (CH), 134.47 (CH), 131.66 (CH), 115.30 (CH<sub>2</sub>), 62.57 (CH<sub>2</sub>), 32.24 (CH<sub>2</sub>), 28.98 (CH<sub>2</sub>).

---

<sup>405</sup> Porto, R. S.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Ventura, E.; Coelho, F. *Synthesis*, **2005**, 14, 2297-2306.

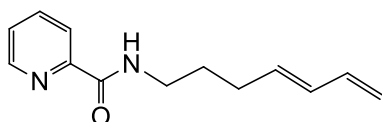
### (E)-Hepta-4,6-dien-1-il-4-metilbencenosulfonato



Seguendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>406</sup> a una disolución 0.2 M de **(E)-hepta-4,6-dien-1-ol** (920 mg, 8.20 mmol) en 41 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añade cloruro de tosilo (1.72 g, 9.02 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (200 mg, 1.64 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfría a 0 °C en un baño de hielo y lentamente se añaden 1.4 mL de Et<sub>3</sub>N durante 5 minutos. Transcurrida la adición, la mezcla se retira del baño de hielo y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla resultante se diluye con H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O. Se separa la fase etérea y la fase acuosa se extrae de nuevo con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). El combinado de fases orgánicas se lavan con HCl 2N (2 x 10 mL), disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL) y se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Posteriormente se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente hexano/EtOAc, 6:1) dando lugar a la obtención del **(E)-hepta-4,6-dien-1-il-4-metilbencenosulfonato** como un aceite incoloro con un rendimiento del 70% (1.5 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.24 (dt, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 15.1, 10.2 Hz, 1H), 5.61 – 5.47 (m, 1H), 5.07 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.12 (dd, J = 14.3, 7.2 Hz, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 144.68 (C), 136.97 (C), 133.40 (CH), 132.73 (CH), 132.48 (CH), 130.03 (CH), 128.10 (CH), 115.83 (CH<sub>2</sub>), 69.89 (CH<sub>2</sub>), 28.53 (CH<sub>2</sub>), 28.38 (CH<sub>2</sub>), 21.82 (CH<sub>3</sub>).

### (E)-N-(Hepta-4,6-dien-1-il)picolinamida (23)



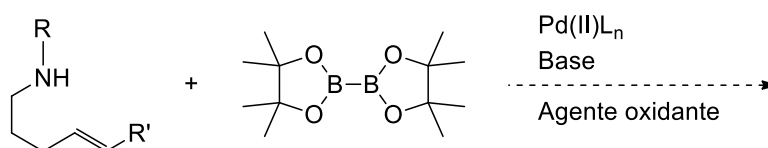
Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 112.7 mg, 2.81 mmol) en 30 mL de DMF anhidra bajo argón y se enfría a 0 °C. A esta suspensión se le añade lentamente una disolución de **picolinamida** (328 mg, 2.64 mmol) en 30 mL de DMF anhidra bajo argón y tras la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente

<sup>406</sup> Caracterización del producto: Ely, R. J.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2534-2535.

durante una hora. A continuación, se añade poco a poco **(E)-hepta-4,6-dien-1-il 4-metilbencenosulfonato** (750 g, 2.82 mmol) y se agita la reacción a 50 °C monitorizando el proceso por TLC. Una vez finalizada, se evapora la mayor parte del disolvente a presión reducida y la mezcla resultante se diluye con 15 mL de EtOAc y se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). La fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x 20 mL) y el combinado de las fases orgánicas resultantes se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se rota el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 3:1), lo que conduce a la obtención de producto **23** como un aceite incoloro con un rendimiento del 47% (273 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 – 8.51 (m, 1H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.31 (dt, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 15.1, 10.3 Hz, 1H), 5.81 – 5.65 (m, 1H), 5.10 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 2H), 2.21 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 2H), 1.76 (quint, J = 7.1, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 164.40 (C), 150.20 (C), 148.15 (CH), 137.47 (CH), 137.21 (CH), 134.02 (CH), 131.88 (CH), 126.19 (CH), 122.34 (CH), 115.37 (CH<sub>2</sub>), 39.12 (CH<sub>2</sub>), 30.12 (CH<sub>2</sub>), 29.30 (CH<sub>2</sub>). HRMS-ESI: [M-H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O: 217.1263; encontrado: 217.0992.

#### 4.2. Procedimiento general para el estudio de la reactividad de 5-aminopentenos N-protegidos frente a derivados de boro en procesos catalizados por paladio.



Esquema 172

En un matraz seco se introduce el aminopenteno correspondiente (50-100 mg, 1 equiv), bis(pinacolato)diboro (1.2-2 equiv), la base (1.05 equiv), el agente oxidante (1-2 equiv) y el catalizador de Pd(II) (5 mol%) seleccionados para llevar a cabo el proceso (ver **sección 2** del apartado de *Resultados y discusión*). El sistema se purga con argón, se añade el disolvente anhidro (1.5 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente (si no se observa evolución en la reacción, ésta se calienta a 50 °C o a la temperatura de

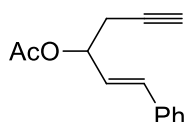
ebullición del disolvente empleado) monitorizando el proceso por TLC. Finalmente se evapora el disolvente y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/EtOAc o pentano/Et<sub>2</sub>O.

## 5. Extensión de las reacciones de ciclación borilativa catalizadas por especies de Pd(II) y Pt(II).

### 5.1. Estudio de la reactividad de 1,5-eninos frente a derivados de boro en procesos catalizados por Pd(II) y Pt(II)

#### 5.1.1. Preparación de los 1.5-eninos

##### Acetato de (*E*)-1-fenilhex-1-en-5-in-3-ilo (24)



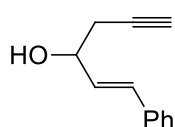
En un schlenck seco se introducen virutas de magnesio (174 mg, 7.18 mmol), I<sub>2</sub> (45 mg, 0.18 mmol) y cloruro de mercurio (19mg, 0.072 mmol). El sistema se purga con varios ciclos sucesivos de vacío y argón

para a continuación calentar el sistema con el decapador para activar el magnesio. Una vez enfriado a temperatura ambiente, se adicionan 3 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro. Posteriormente, la reacción se activa adicionando lentamente una disolución 0.05 mL de bromuro propargílico en 1 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro observándose cómo la reacción se calienta ligeramente. A continuación, la reacción se enfría a -40 °C y se adiciona lentamente una disolución de bromuro propargílico (174 mg, 7.18 mmol) en 2 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro, previamente enfriada, y la mezcla se mantiene bajo agitación durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se adiciona por cánula una disolución de cinamaldehído (525 mg, 3.95 mmol) en 4 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro y la reacción se mantiene agitando a -40 °C durante 14 horas. A continuación, a la reacción se adicionan lentamente 10 mL de disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y 5 mL de HCl (1 M) y la mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla resultante se diluye con Et<sub>2</sub>O (15 mL) y se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). La fase orgánica se lava con disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O, disolución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se rota el disolvente a presión reducida.

En un matraz de 25 mL se introduce el crudo anterior junto con  $\text{Ac}_2\text{O}$  (756 mg, 7.18 mmol), piridina (422 mg, 5.38 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (21.93 mg, 0.1795 mmol) en 5 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 12 h. Una vez finalizada la reacción, la mezcla resultante se diluye con  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) y se lava la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 20 mL). La fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 20 mL) y el combinado de las fases orgánicas resultantes se seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/ $\text{EtOAc}$ , 8:1), lo que conduce a la obtención de producto **24**<sup>407</sup> como un aceite amarillo con un rendimiento del 51% (365 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.69 (d,  $J = 15.3$ , 6.23 Hz, 1H), 6.23 (dd,  $J = 15.3$ , 6.8 Hz, 1H), 5.53 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (m, 1H).

#### (E)-1-Fenilhex-1-en-5-in-3-ol (25)



En un schlenck seco se introducen virutas de magnesio (349 mg, 14.36 mmol),  $\text{I}_2$  (91 mg, 0.36 mmol) y cloruro de mercurio (39 mg, 0.14 mmol).

El sistema se purga con varios ciclos sucesivos de vacío y argón. A continuación el sistema se calienta con el decapador para activar el magnesio y una vez enfriado a temperatura ambiente se adicionan 4 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro. Posteriormente, la reacción se activa adicionando lentamente una disolución 0.05 mL de bromuro propargílico en 1 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro observándose cómo se calienta ligeramente. A continuación, la reacción se enfría a  $-40^\circ\text{C}$  y se adiciona lentamente una disolución de bromuro propargílico (1.0 g, 7.18 mmol) en 2 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro previamente enfriada y la mezcla se mantiene bajo agitación durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se adiciona por cánula una disolución de cinamaldehído (1.0 g, 7.18 mmol) en 4 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro y la reacción se mantiene agitando a  $-40^\circ\text{C}$  durante 14 horas. A continuación, se adicionan lentamente a la reacción 10 mL de disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y 5 mL de  $\text{HCl}$  (1 M) y la mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente.

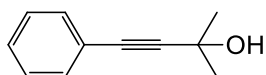
<sup>407</sup> Amijs, C. H. M.; López-Carrillo, V.; Raducan, M.; Pérez-Galán, P.; Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7721–7730.



Posteriormente, la mezcla resultante se diluye con Et<sub>2</sub>O (15 mL) y se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). La fase orgánica se lava con disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O, disolución saturada de NaCl y la fase orgánica se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 8:1), lo que conduce a la obtención de producto **25**<sup>407</sup> como un aceite amarillo con un rendimiento del 78% (968 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.68 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 15.9, 6.3 Hz, 1H), 4.55-4.41 (m, 1H), 2.68-2.46 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H).

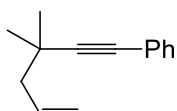
## 2-Metil-4-fenilbut-3-in-2-ol



Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>408</sup> en un matraz de 50 mL se introduce Pd(OAc)<sub>2</sub> (8.96 mg, 0,04 mmol), yoduro de cobre (15.3 mg, 0.08 mmol) y trifenilfosfina (31.4 mg, 0,12 mmol). Se prepara un sistema de reflujo que se purga con varios ciclos de vacío y argón y a continuación se adicionan 20 mL de Et<sub>2</sub>NH. La mezcla se agita a temperatura ambiente y seguidamente se adiciona lentamente bromobenceno (1.5 g, 9.57 mmol), 2-metil-3-butin-2-ol (672 mg, 7.99 mmol) y la mezcla se mantiene bajo agitación y a reflujo durante 36 horas monitorizando el proceso por TLC. Posteriormente, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 10:1) lo que conduce a la obtención de producto de reacción como un aceite incoloro con un rendimiento del 42% (537mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.43 (m, 2H), 7.30-7.31 (m, 3H), 2.02 (br, 1H), 1.63 (s, 6H).

## (3,3-Dimetilhex-5-en-1-in-1-il)benceno (26)



Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>409</sup> en un matraz seco de 25 mL se introduce **2-metil-4-fenilbut-3-in-2-ol** (908 mg, 5.67

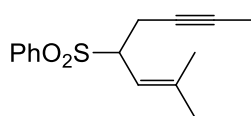
<sup>408</sup> Li, Y.; Zou, H.; Gong, J.; Xiang, J.; Luo, T.; Quan, J.; Wang, G.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4057-4060.

<sup>409</sup> Zhan, Z-P.; Yu, J-L.; Liu, H-J.; Cui, Y-Y.; Yang, R-F.; Yang, W-Z.; Li, J-P. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8298-8301.

mmol) y tricloruro de hierro (55 mg, 0,34 mmol) bajo argón. A continuación se añaden 12 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidro y se adiciona lentamente aliltrimetilsilano (1.95 g, 17,02 mmol). La mezcla se calienta a 60 °C bajo agitación monitorizando el proceso por TLC. Posteriormente, la reacción el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente pentano/Et<sub>2</sub>O, 10:1) lo que conduce a la obtención de producto de reacción **26** como un aceite incoloro con un rendimiento del 55% (576 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (dd, J = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 6.11-5.91 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H).

### ((2-metiloct-2-en-6-in-4-il)sulfonyl)benzene (27)



Seguendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>345a</sup> a una disolución 0.88 M de 1-bromo-3-metilbut-2-eno (2.0 g, 13.75 mmol) en 14 mL de DMF anhidra bajo argón, se adiciona bencilsulfonato sódico (3.4 g, 20,75 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 6 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla resultante se diluye con H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O. Se separa la fase etérea y la fase acuosa se extrae de nuevo con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). El combinado de fases orgánicas se lavan con HCl (10%, 3 x 20 mL), disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL) y se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Posteriormente se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se utiliza en el siguiente paso de reacción sin previa purificación.

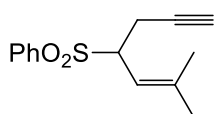
A una disolución de la sulfona alílica sintetizada anteriormente (780 mg, 3.70 mmol) en 20 mL de THF enfriada a -78 °C se le adicionan lentamente 1.9 mL de BuLi (2.5 M en hexano). Tras 30 minutos de agitación a -78 °C se adiciona lentamente 1-bromobut-2-ino (883 mg, 6.65 mmol) y la reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. A continuación, se añade lentamente 15 mL de disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (aq) y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). El combinado de fases orgánicas se lava con disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL) y se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión

<sup>345</sup> (a) Lopez-Carrillo, V.; Huguet, N.; Mosquera, A.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10972-10978.

reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 4:1) dando lugar a la obtención del producto **27** como un aceite incoloro con un rendimiento del 60% (582 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (dd,  $J = 12.0, 4.5$  Hz, 2H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.51 (dd,  $J = 14.1, 7.0$  Hz, 2H), 5.05 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.89 (td,  $J = 9.9, 3.9$  Hz, 1H), 3.03-2.84 (m, 1H), 2.62-2.47 (m, 1H), 1.73 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 1.69 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.32 (s, 3H).

### ((6-Metilhept-5-en-1-in-4-il)sulfonil)benceno (**28**)



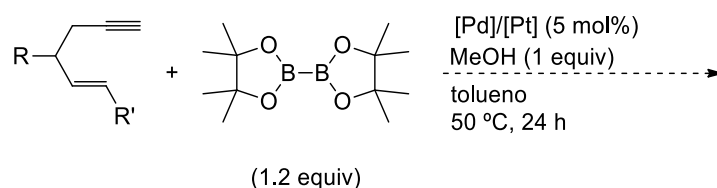
Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>345a</sup> a una disolución 0.88 M de 1-bromo-3-metilbut-2-eno (2.0 g, 13.75 mmol) en 14 mL de DMF anhidra bajo argón, se adiciona bencilsulfonato sódico (3.4 g, 20.75 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 6 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla resultante se diluye con  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{Et}_2\text{O}$ . Se separa la fase etérea y la fase acuosa se extrae de nuevo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 mL). El combinado de fases orgánicas se lavan con HCl (10%, 3 x 20 mL), disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL) y se seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro. Posteriormente se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se utiliza en el siguiente paso de reacción sin previa purificación.

A una disolución de la sulfona alílica sintetizada anteriormente (755 mg, 3.59 mmol) en 20 mL de THF anhidro enfriada a  $-78^\circ\text{C}$ , se adiciona lentamente 1.9 mL de BuLi (2.5 M en hexano). Tras 30 minutos de agitación a  $-78^\circ\text{C}$  se adiciona lentamente bromuro propargílico (934 mg, 6.28 mmol) y la reacción se mantiene bajo agitación y a temperatura ambiente durante 10 horas. Seguidamente, se añaden lentamente 15 mL de una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL). El combinado de fases orgánicas se lava con disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL), se seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 4:1) dando lugar a la obtención del producto **28** como un sólido blanco con un rendimiento del 55% (490 mg).

<sup>345</sup> (a) Lopez-Carrillo, V.; Huguet, N.; Mosquera, A.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10972-10978.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.64 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.06 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.94 (td,  $J = 10.1, 3.8$  Hz, 1H), 2.99 (ddd,  $J = 16.8, 3.8, 2.7$  Hz, 1H), 2.61 (ddd,  $J = 16.7, 10.0, 2.6$  Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.72 (s,  $J = 18.4$  Hz, 3H), 1.28 (d,  $J = 0.8$  Hz, 4H).

### 5.1.2. Procedimiento general para el estudio de la reactividad de 1,5-eninos frente a diboronatos en procesos catalizados por Pd(II) y Pt(II)

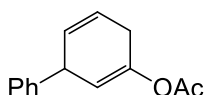


Esquema 173

En un matraz se introduce el 1,5-enino correspondiente (50 mg, 1 equiv), bis(pinacolato)diboro (1.2 equiv) y el catalizador de Pd(II) o Pt(II) (5-10 mol%) según corresponda. Después de purgar el sistema con argón, se añaden 2 mL de tolueno anhidro y MeOH anhidro (1 equiv). La mezcla se agita a 50 °C y la reacción se monitoriza por TLC elevando la temperatura de la reacción a 70 °C si no se observa evolución en la misma. Posteriormente, la reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade celita al crudo de reacción y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/EtOAc o pentano/Et<sub>2</sub>O.

### 5.1.3. Datos experimentales de los productos obtenidos el estudio de la reactividad de 1,5-eninos frente a diboronatos en procesos catalizados por Pt(II)

#### Acetato de 1,4-dihidro-[1,1'-bifenil]-3-ilo (29)

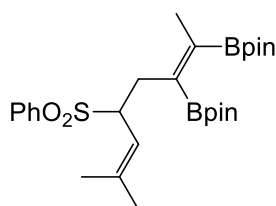


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general para el estudio de la reactividad de 1,5-eninos frente a diboronatos en procesos catalizados por Pd(II) y Pt(II)* (Esquema 173, sección 5.1.2, pág. 248), utilizando 50 mg del compuesto **24** (0.25 mmol), 5 mol% de  $\text{PtCl}_2$ , bis(pinacolato)diboro (77 mg, 0.31 mmol) y 1.5 mL de tolueno anhidro. El compuesto

**29**<sup>410</sup> se obtuvo, tras 30 horas de reacción a 70 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc, 90:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 50% (27 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 5.76-5.67 (m, 2H), 5.46-5.44 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).

**(Z)-2,2'-(7-Metil-5-(fenilsulfonil)octa-2,6-dien-2,3-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (30)**



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general para el estudio de la reactividad de 1,5-eninos frente a diboronatos en procesos catalizados por Pd(II) y Pt(II)* (**Esquema 173, sección 5.1.2, pág. 248**), utilizando 100 mg del compuesto

**27** (0.38 mmol), 10 mol% de PtCl<sub>2</sub>, bis(pinacolato)diboro (116 mg, 0.46 mmol) y 3 mL de tolueno anhidro. El compuesto **30** se obtuvo, tras 20 horas de reacción a 70 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc, 10:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 16% (16 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90-7.78 (m, 2H), 7.63-7.55(m, 1H), 7.50 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.02 (td, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.74-2.59 (m, 1H), 1.70 (d, J = 16.8 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 1.26 (s, 12H), 1.20 (s, 12H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 141.91 (C), 138.66 (CH), 133.24 (C), 129.27 (CH), 128.77 (CH), 117.01 (CH), 83.59 (C), 83.54 (C), 64.45 (CH), 28.66 (CH<sub>3</sub>), 26.11 (CH<sub>3</sub>), 25.18 (CH<sub>3</sub>), 25.02 (CH<sub>3</sub>), 24.90 (CH<sub>3</sub>), 24.84 (CH<sub>3</sub>), 18.37 (CH<sub>2</sub>), 17.20 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [M-Na]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>B<sub>2</sub>O<sub>6</sub>NaS: 539.2780; encontrado: 539.2779.

## 5.2. Ciclación borilativa de 1,6-eninos con alqueno conjugado

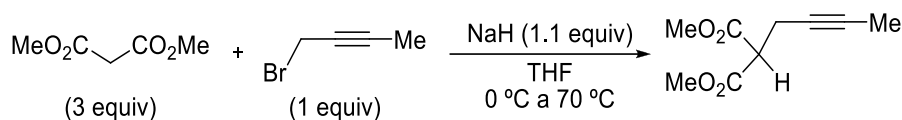
### 5.2.1. Preparación de los derivados de malonato de dimetilo y malonato de dietilo

#### 2-(But-2-in-1-il)malonato de dimetilo

El **2-(but-2-in-1-il)malonato de dimetilo**<sup>411</sup> se sintetizó mediante una reacción de alquilación, como se muestra en el **Esquema 174** y se describe a continuación:

<sup>410</sup> Wang, S.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14274–14275

<sup>411</sup> Zhang, Q.; Xu, W.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1505-1507.



Esquema 174

A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 662 mg, 16.54 mmol) en 25 mL de THF anhidro a 0 °C bajo argón, se añade poco a poco una disolución de malonato de dimetilo (5.2 mL, 45.12 mmol) en 4 mL de THF anhidro. La mezcla se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade poco a poco el 1-bromo-2-butino (1.4 mL, 15.04 mmol) y la mezcla se mantiene bajo agitación a 70 °C durante 22 horas. Una vez finalizada la reacción, se evapora la mayor parte del disolvente a presión reducida y la mezcla resultante se diluye con H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O. Se separa la fase etérea y la fase acuosa se extrae de nuevo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). El combinado de fases orgánicas se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 15:1), lo que proporciona el **2-(but-2-in-1-il)malonato de dimetilo** con un rendimiento del 78% (2.16 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.76 (s, 6H), 3.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.72 (dc, *J* = 7.7 Hz, 2.5 Hz, 2H), 1.74 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H).

#### 2-(3-(Trimetilsilil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo

De manera similar, el **2-(3-(Trimetilsilil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo** se sintetizó mediante una reacción de alquilación, de acuerdo al procedimiento indicado en el **Esquema 174**.

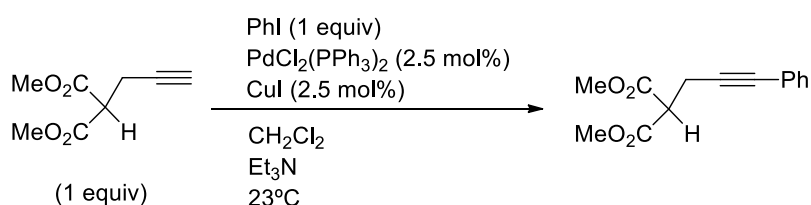
A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 575 mg, 11.51 mmol) en 15 mL de THF anhidro a 0 °C bajo argón, se añade poco a poco una disolución de malonato de dimetilo (5.2 mL, 45.12 mmol) en 4 mL de THF anhidro. La mezcla se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade poco a poco el 1-bromo-2-butino (1.4 mL, 15.04 mmol) y la mezcla se mantiene bajo agitación a 70 °C durante 22 horas. Una vez finalizada la reacción, se evapora la mayor parte del disolvente a presión reducida y la mezcla resultante se diluye con H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O. Se separa la fase etérea y la fase acuosa se extrae de nuevo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). El combinado de fases orgánicas se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente

a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 6:1), lo que proporciona el **2-(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo**<sup>412</sup> con un rendimiento del 79% (2.99 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.75 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 6H), 3.60 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 2.81 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 0.12 (s, 9H).

## 2-(3-Fenilprop-2-in-1-il)malonato de dimetilo

El **2-(3-Fenilprop-2-in-1-il)malonato de dimetilo** se sintetizó mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira, como se muestra en el **Esquema 175**:



Esquema 175

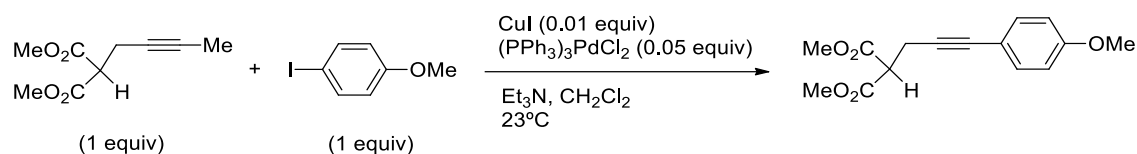
A una disolución de CuI (0.038 g, 0.22 mmol, 2.5 mol%), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.14 g, 0.22 mmol, 2.5 mol%) y yodobenceno (0.9 ml, 8.81 mmol) bajo argón, se añade poco a poco a una disolución de propargilmalonato de dimetilo (1.34 ml, 8.81 mmol) y trietilamina (4.7 mL) en 17 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reacción se agita a temperatura ambiente, bajo argón durante 22 horas. La mezcla se diluye con 20 mL de EtOAc y la fase orgánica se lava 3 veces con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 94:6), lo que proporciona el **2-(3-fenilprop-2-in-1-il)malonato de dimetilo**<sup>413</sup> con un rendimiento del 69% (1.50 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39-7.34 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.70 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.01 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H).

<sup>412</sup> Buisine, O.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3517 - 3525.

<sup>413</sup> Schiller, R.; Pour, M.; Fáková, H.; Kuneš, J.; Císařová, I. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6761-6765.

## 2-(3-(4-Metoxifenil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo

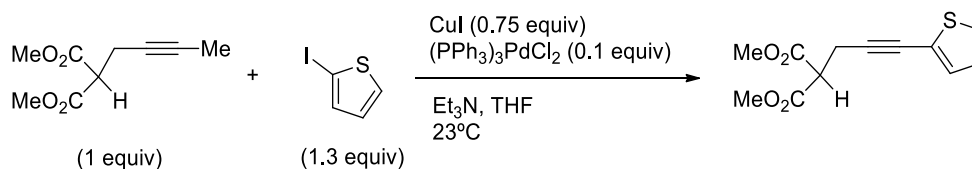


Esquema 176

A partir de una reacción de acoplamiento de Sonogashira, de acuerdo al procedimiento descrito en el **Esquema 176**, una disolución de propargilmalonato de dimetilo (2 g, 11.75 mmol) en 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro y 6.27 mL de Et<sub>3</sub>N, se añade CuI (224 mg, 1.17 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (412 mg, 0.59 mmol,) y 1-yodo-4-metoxibenceno (2.75g, 11.75 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, se evapora la mayor parte del disolvente a presión reducida y la mezcla resultante se diluye con EtOAc y se lava con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 6:1), lo que proporciona el **2-(3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo**<sup>414</sup> como un aceite amarillo con un 60% de rendimiento (1.95 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.66 (C), 159.55 (C), 133.19 (CH), 115.43 (C), 113.98 (CH), 83.78 (C), 82.52 (C), 55.42 (CH<sub>3</sub>), 52.94 (CH<sub>3</sub>), 51.47 (CH), 19.71 (CH<sub>2</sub>).

## 2-(3-(2-Tienil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo



Esquema 177

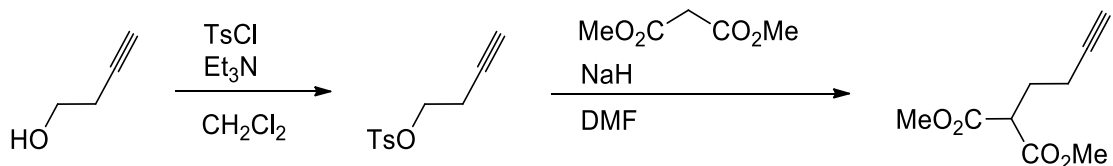
<sup>414</sup> Jimenez-Nunez, E.; Claverie, C. K.; Bour, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7892-7895.



De manera similar, según la reacción de Sonogashira descrita en el **Esquema 177**, una disolución de propargilmalonato de dimetilo (2 g, 10.09 mmol) en 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro y 1.18 mL de Et<sub>3</sub>N, se añade CuI (224 mg, 1.17 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (412 mg, 0.587 mmol,) y 1-yodotiofeno (2.75g, 13.09 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, se evapora la mayor parte del disolvente a presión reducida y la mezcla resultante se diluye con EtOAc y se lava con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 6:1), lo que proporciona el **2-(3-(2-tienil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo** como un aceite amarillo con un rendimiento del 54% (1.3 g).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 168.35 (C), 131.75 (CH), 126.85 (CH), 126.68 (CH), 123.17 (C), 89.33 (C), 75.81 (C), 52.87 (CH<sub>3</sub>), 50.99 (CH), 19.80 (CH<sub>2</sub>). HRMS-ESI: [M]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>S: 252.0456; encontrado: 252.0459.

## 2-(But-3-in-1-il)malonato de dimetilo



Esquema 178

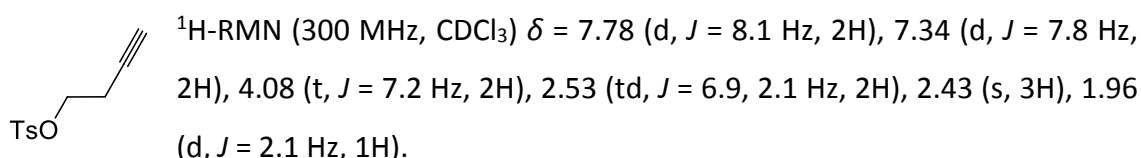
El ***p*-toluenosulfonato de but-3-inilo**<sup>415</sup> se sintetiza utilizando las condiciones estándar descritas en la bibliografía,<sup>416</sup> mediante el empleo de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1.1 equiv), trietilamina (2.1 equiv) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente. Una vez preparado el tosilato, se lleva a cabo la reacción de alquilación. Para ello se añade poco a poco una disolución de malonato de dimetilo (4.42 g, 33.44 mmol) en 2.5 mL de DMF anhidra a una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 0.491 g, 12.3 mmol) en 15 mL

<sup>415</sup> Jana, G.K.; Sinha, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1994-1996.

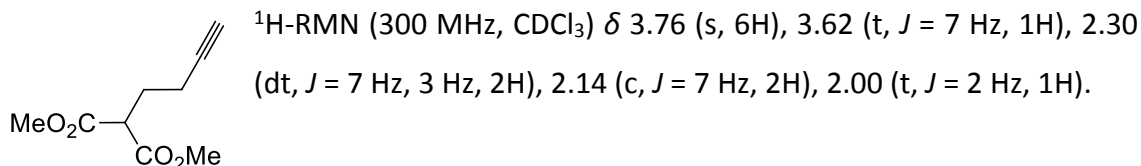
<sup>416</sup> Fînaru, A.; Berthault, A.; Besson, T.; Guillaumet, G.; Berteina-Raboin, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 787-790.

de DMF anhidra a 0 °C y bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade una disolución de *p*-toluenosulfonato de but-3-inilo (2.5 g, 11.15 mmol) en 2.5 mL de DMF anhidra y se agita bajo argón a 90 °C durante 24 horas. Al finalizar la reacción, se diluye la mezcla con H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (5 x 15 mL) y la fase orgánica resultante de la combinación de los extractos etéreos se lava sucesivamente con una disolución acuosa al 10% de HCl (3 x 10 mL) y H<sub>2</sub>O (5 x 10 mL). A continuación, dicha fase orgánica se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 9:1), lo que proporciona el **2-(but-3-in-1-il)malonato de dimetilo**<sup>417</sup> con un rendimiento del 67% (1.37 g).

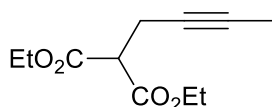
#### ***p*-Toluenosulfonato de but-3-inilo**



#### **2-(But-3-in-1-il)malonato de dimetilo**



#### **2-(But-2-in-1-il)malonato de dietilo**



A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.198 g, 29.97 mmol) en 20 mL de THF anhidro a 0 °C bajo argón se añade poco a poco una disolución de malonato de dietilo (4 g, 24.97 mmol)

en 10 mL de THF anhidro. La mezcla se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade poco a poco el 1-bromo-2-butino (3.98 g, 29.97 mmol) y la mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. Una vez finalizada la reacción, se evapora la mayor parte del disolvente a presión

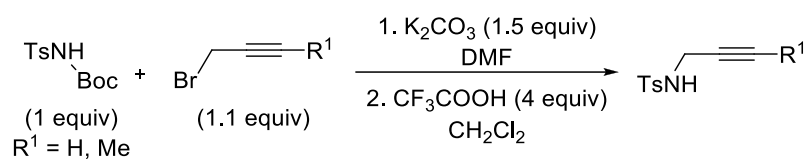
<sup>417</sup> Casey, C.P.; Dzwiniel, T. L.; Kraft, S.; Guzei, I. A. *Organometallics* **2003**, 22, 3915-3920.

reducida y la mezcla resultante se diluye con 15 mL de H<sub>2</sub>O y 20 mL de Et<sub>2</sub>O. Se separa la fase etérea y la fase acuosa la cual se extrae de nuevo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). El combinado de fases orgánicas se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 6:1), lo que proporciona el **2-(but-2-in-1-il)malonato de dietilo**<sup>418</sup> con un rendimiento del 79% (4.18 g).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 1.71 (t, J = 2.4 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 168.30 (C), 77.84 (CH), 74.80 (CH), 61.66 (CH<sub>2</sub>), 51.82 (CH), 18.88 (CH<sub>3</sub>), 14.14 (CH<sub>2</sub>), 3.52 (CH<sub>3</sub>).

### 5.2.2. Preparación de los derivados de *p*-toluenosulfonamida

***N*-(Prop-2-in-1-il)-*p*-toluenosulfonamida** y ***N*-(but-2-in-1-il)-*p*-toluenosulfonamida** se prepararon como se muestra en el **Esquema 179** y se detalla a continuación:



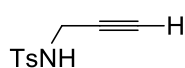
**Esquema 179**

A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv) en DMF anhidra bajo argón y enfriada a 0 °C se le añade lentamente una disolución de la *N*-Boc-*p*-toluenosulfonamida (1 equiv) en DMF anhidra bajo argón y se agita a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se añade poco a poco el bromuro correspondiente (1.1 equiv) y se agita la reacción hasta su finalización (se comprueba por TLC). Una vez finalizada, se añade Et<sub>2</sub>O y se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (3 veces). Se extrae la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O (2 veces) y el combinado de las fases orgánicas resultantes se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se rota el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se utiliza en el siguiente paso de reacción sin previa purificación. Se disuelve

<sup>418</sup> Bennacer, B.; Fujiwara, M.; Lee, S. Y.; Ojima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17756-17767.

el sólido en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro bajo argón y se añade lentamente el ácido trifluoroacético (4 equiv) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla durante la noche y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc (4:1), lo que conduce a los productos esperados con altos rendimientos.

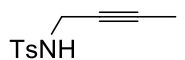
#### ***N*-(Prop-2-in-1-il)-*p*-toluenosulfonamida<sup>419</sup>**



El producto se aisló como un sólido blanco con un rendimiento del 82% (2.62 g), empleando para su preparación (2 g, 16.81 mmol) de bromuro propargílico y (4.56 g, 16.81 mmol) de *N*-Boc-*p*-toluenosulfonamida en 17 mL de DMF anhidra.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 6.0 Hz, 2.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.10 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

#### ***N*-(But-2-in-1-il)-*p*-toluenosulfonamida<sup>420</sup>**

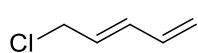


El producto se aisló como un sólido blanco con un rendimiento del 79% (2.62 g), empleando para su preparación (2 g, 15.04 mmol) de 1-bromo-2-butino y (4 g, 15.04 mmol) de *N*-Boc-*p*-toluenosulfonamida en 15 mL de DMF anhidra.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (dd, *J* = 8.0 Hz, 0.6 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.0 Hz, 0.6 Hz, 2H), 4.52 (t ancho, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.60 (t, *J* = 2.2 Hz, 3H).

### **5.2.3. Preparación de los derivados clorados.**

#### ***(E)*-5-Cloropenta-1,3-dieno**



Según el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>421</sup> a una disolución de 1,4-pentadien-3-ol (4.61 mL, 47.55 mmol) en 8 mL de H<sub>2</sub>O y 40 mL de pentano enfriada a 0 °C se añade poco a poco HCl concentrado (37% wt, 13.28 mL, 0.16 mol) y se deja agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se añade 5 mL de H<sub>2</sub>O y 5 mL de Et<sub>2</sub>O, se separa la fase orgánica y se lava

<sup>419</sup> Kavanagh, Y.; Chaney, C. M.; Muldoon, J.; Evans, P. J. *Org. Chem.* **2008**, 73, 8601-8604.

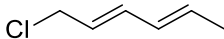
<sup>420</sup> Zhang, Q.; Xu, W.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1505-1507.

<sup>421</sup> (a) Fráter, G.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1970**, 53, 269-290. (b) Maruyama, K.; Nagai, N.; Naruta, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5083-5092.

primero con H<sub>2</sub>O (2 x 15 mL) y después con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (2 x 15 mL). A continuación, la fase orgánica se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente con precaución a presión reducida y a temperatura ambiente. Este procedimiento proporciona **(E)-5-cloropenta-1,3-dieno** como un aceite incoloro con un rendimiento del 45% (2.2 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.45-6.18 (m, 2H), 5.91-5.71 (m, 1H), 5.36-5.21 (m, 1H), 5.18 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.1 Hz, 2H).

#### **(2E,4E)-1-Clorohexa-2,4-dieno**

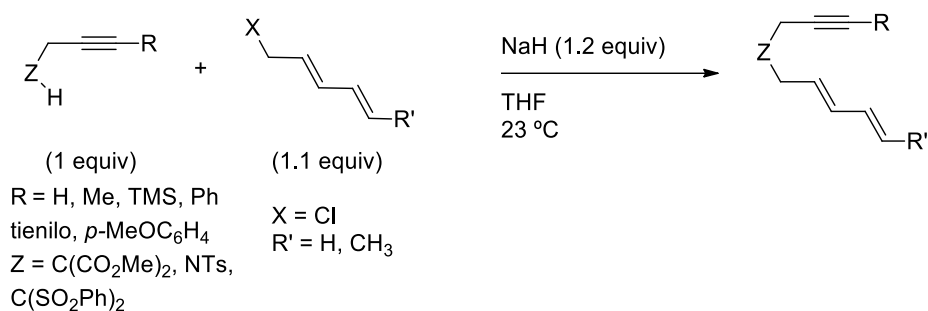
 Según el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>422</sup> a una disolución de *N*-clorosuccinimida (1.0 g, 7.60 mmol) en 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro enfriada a 0 °C se le añade sulfuro de dimetilo (316.16 mg, 5.08 mmol) y la suspensión blanca resultante se agita durante 10 min. Posteriormente la mezcla se enfría a -20 °C, se añade una disolución de (2E,4E)-1-cloro-2,4-hexadien-1-ol (500 mg, 5.09 mmol) en 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y posteriormente la mezcla se agita durante 2 horas dejando que alcance poco a poco temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se añaden 10 mL H<sub>2</sub>O y 10 mL de Et<sub>2</sub>O, se separa la fase etérea y la fase acuosa se extrae de nuevo con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). El combinado de fases orgánicas se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Este procedimiento proporciona el **(2E,4E)-1-Clorohexa-2,4-dieno** como un aceite incoloro con un rendimiento del 72% (426 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.21 (dd, J = 15.0, 10.5 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 19.7, 6.1 Hz, 1H), 5.72 (dq, J = 12.8, 6.5 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

#### **5.2.4. Procedimiento general para la síntesis de los 1,6-eninos con alqueno conjugado (31a-k, 34)**

La síntesis de los 1,6-eninos conjugados se llevó a cabo de acuerdo con el *procedimiento general* que se va a detallar a continuación y se muestra en el siguiente esquema:

<sup>422</sup> Mayr, H.; Heilmann, W. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6657-6662.



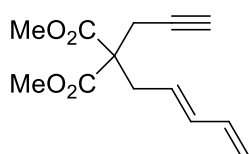
Esquema 180

Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.2 equiv) en THF anhidro (los volúmenes utilizados se especifican para cada sustrato preparado) bajo argón y se enfría a 0 °C. Se añade lentamente una disolución del derivado de propargilmalonato correspondiente (1 equiv) en un pequeño volumen de THF anhidro, y se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade una disolución del electrófilo (1.1 equiv) en un pequeño volumen de THF anhidro y la mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente. La reacción se monitoriza por TLC hasta que se consume totalmente el producto de partida. Una vez finalizada la reacción, se elimina la mayor parte del disolvente a presión reducida y se diluye el crudo añadiendo H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se separa y se extrae varias veces con Et<sub>2</sub>O. La combinación de las fases orgánicas se lava dos veces con H<sub>2</sub>O, se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano/EtOAc.

#### 5.2.5. Datos experimentales de los 1,6-eninos con alqueno conjugado (31a-k y 34)

A continuación se detallan los datos experimentales para la síntesis de 1,6-eninos con un grupo alqueno conjugado. Los productos que ya se encuentran descritos en la bibliografía se indican adjuntando la referencia correspondiente.

##### (*E*)-2-(Penta-2,4-dien-1-il)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (31a)

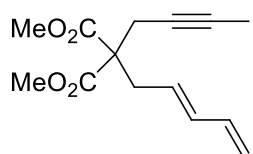


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 180, sección 5.2.4**, pág. 257), utilizando 25 mL de THF anhidro para (1.63 g, 9.57 mmol) de **propargilmalonato**

de dimetilo y (1.18 g, 11.48 mmol) de **(E)-5-cloropenta-1,3-dieno**. El compuesto **31a**<sup>423</sup> se obtuvo tras 12 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 6:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 70% (1.60 g).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.37 – 6.08 (m, 2H), 5.47 (dt, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 13.0, 4.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.82 (dd, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 170.27 (C), 136.64 (CH), 135.83 (CH), 127.17 (CH), 117.03 (CH<sub>2</sub>), 78.92 (C), 71.68 (C), 57.27 (C), 52.95 (CH<sub>3</sub>), 35.57 (CH<sub>2</sub>), 23.00 (CH<sub>2</sub>).

#### **(E)-2-(But-2-in-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)malonato de dimetilo (31b)**

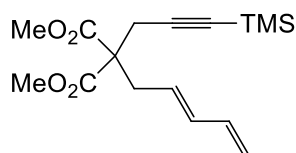


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 180, sección 5.2.4**, pág. 257), utilizando 30 mL de THF anhidro para (1.20 g, 7.09 mmol) de **2-(but-2-inil)malonato de dimetilo** y (873 mg, 8.51 mmol) de **(E)-5-cloropenta-1,3-dieno**. El

compuesto **31b**<sup>423</sup> se obtuvo tras 18 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 58% (1.03 g).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.36 – 6.07 (m, 2H), 5.50 (dt, *J* = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.02 (dt, *J* = 9.9, 1.3 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 2.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.73 (q, *J* = 2.5 Hz, 2H), 1.76 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 170.63 (C), 136.77 (CH), 135.49 (CH), 127.67 (CH), 116.74 (CH<sub>2</sub>), 79.13 (C), 73.40 (C), 57.65 (CH<sub>3</sub>), 52.82 (C), 35.65 (CH<sub>2</sub>), 23.38 (CH<sub>2</sub>), 3.63 (CH<sub>3</sub>).

#### **(E)-2-(Penta-2,4-dien-1-il)-2-(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (31c)**



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 180, sección 5.2.4**, pág. 257), utilizando 60 mL de DMF anhidra para (2.91 g, 12.01 mmol) de **2-(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo** y (1.48 g, 14.41 mmol) de **(E)-5-cloropenta-1,3-dieno**. El compuesto **31c**<sup>424</sup> se obtuvo tras 20 horas de reacción a 25 °C,

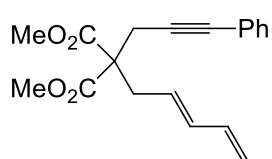
<sup>423</sup> Ni, Y.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11162-11163.

<sup>424</sup> Kim, S. M.; Park, J. H.; Chung, Y. K. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6719-6721.

usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 48% (1.78 g).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.36-6.08 (m, 2H), 5.49 (dt,  $J = 15.2, 7.6$  Hz, 1H), 5.14 (dd,  $J = 16.8, 1.7$  Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J = 10.2, 1.5$  Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.83 (d,  $J = 5.27$  Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 0.14 (s, 9H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.31 (C), 136.71 (CH), 135.70 (CH), 127.44 (CH), 116.87 (CH<sub>2</sub>), 101.40 (C), 88.55 (C), 57.53 (C), 52.85 (CH<sub>3</sub>), 35.69 (CH<sub>2</sub>), 24.39 (CH<sub>2</sub>), 0.12 (CH<sub>3</sub>).

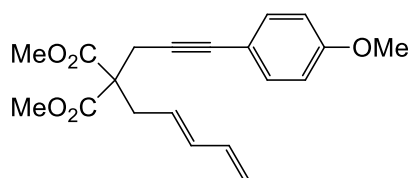
**(E)-2-(3-Fenilprop-2-in-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)malonato de dimetilo (31d)**



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 180, sección 5.2.4**, pág. 257), utilizando 18 mL de THF anhidro para (240 mg, 0.97 mmol) de **2-(3-fenilprop-2-in-1-il)malonato de dimetilo** y (120 mg, 1.16 mmol) de **(E)-5-cloropenta-1,3-dieno**. El compuesto **31d**<sup>425</sup> se obtuvo tras 18 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 6:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 53% (161 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 3H), 6.38 - 6.12 (m, 2H), 5.54 (dt,  $J = 15.2, 7.7$  Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J = 16.3, 1.9$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J = 9.9, 1.6$  Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.01 (s, 2H), 2.90 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.44 (C), 136.70 (CH), 135.76 (CH), 131.82 (CH), 128.37 (CH), 128.17 (CH), 127.43 (CH), 123.34 (C), 116.95 (CH<sub>2</sub>), 84.36 (C), 83.86 (C), 57.69 (C), 52.94 (CH<sub>3</sub>), 35.86 (CH<sub>2</sub>), 23.99 (CH<sub>2</sub>).

**(E)-2-(3-(4-Metoxifenil)prop-2-in-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)malonato de dimetilo (31e)**



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 180, sección 5.2.4**, pág. 257), utilizando 20 mL de THF anhidro para (0.7 g, 2.53 mmol) de **2-(3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo** y (311 mg, 3.03 mmol) de **(E)-5-**

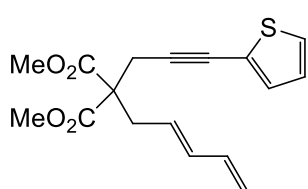
<sup>425</sup> Shinde, M. P.; Wang, X.; Kang, E. J.; Jang, H-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6091–6094.



**cloropenta-1,3-dieno.** El compuesto **31e** se obtuvo tras 18 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 43% (373 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.25 (m, 2H), 5.54 (dt,  $J$  = 15.0, 7.7 Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J$  = 2.06, 17.19 Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J$  = 1.92, 11.12 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 2.99 (s, 2H), 2.89 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.51 (C), 159.56 (C), 136.74 (CH), 135.69 (CH), 133.19 (CH), 127.54 (CH), 116.88 ( $\text{CH}_2$ ), 115.51 (C), 114.01 (CH), 83.65 (C), 82.74 (C), 57.75 (C), 55.44 ( $\text{CH}_3$ ), 52.91 ( $\text{CH}_3$ ), 35.85 ( $\text{CH}_2$ ), 24.02 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{M-H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_5$ : 343.1540; encontrado: 343.1544.

**(E)-2-(Penta-2,4-dien-1-il)-2-(3-(2-tienil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (31f)**

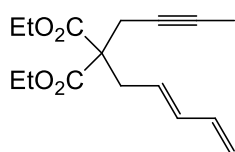


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 180, sección 5.2.4**, pág. 257), utilizando 20 mL de THF anhidro para (1.37 g, 5.4 mmol) de **2-(3-(tienil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo** y (670 mg, 6.5

mmol) de **(E)-5-cloropenta-1,3-dieno**. El compuesto **31f** se obtuvo tras 12 horas de reacción a 50 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 39% (659 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 (dd,  $J$  = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J$  = 3.6, 0.7 Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J$  = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 6.38 – 6.11 (m, 2H), 5.53 (dt,  $J$  = 15.1, 7.7 Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J$  = 16.7, 1.60 Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J$  = 9.9, 1.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 2.85 (dd,  $J$  = 15.3, 6.9 Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.15 (C), 136.52 (CH), 135.70 (CH), 131.69 (CH), 127.19 (CH), 126.84 (CH), 126.62 (CH), 123.18 (C), 116.90 ( $\text{CH}_2$ ), 88.37 (C), 76.83 (C), 57.45 (C), 52.82 ( $\text{CH}_3$ ), 35.84 ( $\text{CH}_2$ ), 24.18 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{M}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ : 318.0926; encontrado: 318.0927.

**(E)-2-(But-2-in-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)malonato de dietilo (31g)**

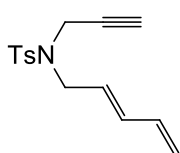


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 180, sección 5.2.4**, pág. 257), utilizando 26 mL de THF anhidro para (0.9 g, 4.54 mmol) de **2-(but-2-in-1-il)malonato**

de dietilo y (559 mg, 5.45 mmol) de **(E)-5-cloropenta-1,3-dieno**. El compuesto **31g**<sup>426</sup> se obtuvo tras 48 horas de reacción a 40 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 25:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 83% (1.05 g).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.36 – 6.06 (m, 2H), 5.52 (dt, J = 15.2, 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 12.8, 5.0 Hz, 1H), 5.06 – 4.96 (m, 1H), 4.19 (dt, J = 7.1, 5.0 Hz, 4H), 2.81 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.73 (q, J = 2.5 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 170.19 (C), 136.81 (CH), 135.40 (CH), 127.89 (CH), 116.58 (CH<sub>2</sub>), 78.98 (C), 73.58 (C), 61.63 (CH<sub>2</sub>), 57.45 (C), 35.52 (CH<sub>2</sub>), 23.28 (CH<sub>2</sub>), 14.24 (CH<sub>3</sub>), 3.62 (CH<sub>3</sub>).

#### **(E)-4-Metil-N-(penta-2,4-dien-1-il)-N-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (31h)**

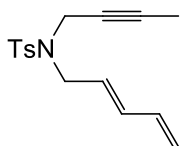


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 180, sección 5.2.4**, pág. 257), utilizando 60 mL de DMF anhidro para (0.9 g, 4.54 mmol) de **N-(prop-2-in-1-il)-p-**

**toluenosulfonamida** y (1.04 g, 10.14 mmol) de **(E)-5-cloropenta-1,3-dieno**. El compuesto **31h**<sup>423</sup> se obtuvo tras 18 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 6:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 52% (1.21 g).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.40 – 6.12 (m, 2H), 5.59 (dd, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 16.6, 1.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 9.4, 1.5 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (bs, 4H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 143.71 (C), 135.92 (C), 135.77 (CH), 129.85 (CH), 129.64 (CH), 127.93 (CH), 127.71 (CH), 127.03 (CH<sub>2</sub>), 118.56 (C), 73.87 (C), 48.19 (CH<sub>2</sub>), 35.99 (CH<sub>2</sub>), 21.69 (CH<sub>3</sub>).

#### **(E)-N-(But-2-in-1-il)-4-metil-N-(penta-2,4-dien-1-il)bencenosulfonamida (31i)**



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 180, sección 5.2.4**, pág. 257), utilizando 60 mL de

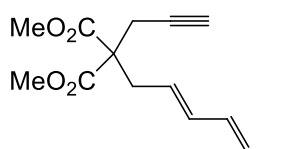
<sup>423</sup> Ni, Y.; Montgomery, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11162-11163

<sup>426</sup> Saito, S.; Maeda, K.; Yamasaki, R.; Kitamura, T.; Nakagawa, M.; Kato, K.; Azumaya, I.; Masu, H. *Angew. Chem Int. Ed.* **2010**, *49*, 1830-1833.

DMF anhidra para (1.13 g, 5.08 mmol) de **N-(but-2-in-1-il)-p-toluenosulfonamida** y (625 mg, 6.09 mmol) de **(E)-5-cloropenta-1,3-dieno**. El compuesto **31i**<sup>427</sup> se obtuvo tras 20 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 5:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 47% (691 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.38 – 6.13 (m, 2H), 5.58 (dt, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 16.6, 1.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 9.4, 1.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.55 (t, J = 2.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 143.38 (C), 136.42 (C), 136.04 (CH), 135.34 (CH), 129.40 (CH), 128.04 (CH), 127.52 (CH), 118.27 (CH<sub>2</sub>), 81.72 (C), 71.86 (C), 48.18 (CH<sub>2</sub>), 36.58 (CH<sub>2</sub>), 21.64 (CH<sub>3</sub>), 3.39 (CH<sub>3</sub>).

### 2-((2E,4E)-Hexa-2,4-dien-1-il)-2-(prop-2-in-1-il) malonato de dimetilo (**31j**)

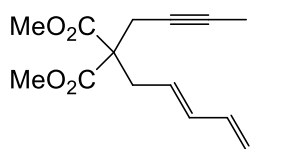


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 180, sección 5.2.4**, pág. 257), utilizando

20 mL de THF anhidro para (0.87 g, 5.0 mmol) de **propargilmalonato de dimetilo** y (591 mg, 5.1 mmol) de **(2E,4E)-1-clorohexa-2,4-dieno**. El compuesto **31j** se obtuvo tras 8 horas de reacción a 40 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 42% (534 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.13 – 5.86 (m, 2H), 5.68 – 5.49 (m, 1H), 5.33 – 5.18 (m, 1H), 3.70 – 3.68 (m, 6H), 2.79 – 2.71 (m, 4H), 2.02 – 1.97 (m, 1H), 1.68 (d, J = 6.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 170.15 (C), 135.23 (CH<sub>2</sub>), 131.10 (CH<sub>2</sub>), 129.08 (CH<sub>2</sub>), 123.46 (CH<sub>2</sub>), 78.88 (C), 71.51 (C), 57.20 (C), 52.73 (CH<sub>3</sub>), 35.43 (CH<sub>2</sub>), 22.75 (CH<sub>2</sub>), 18.00 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [M]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>: 251.1272; encontrado: 251.1281.

### 2-(But-2-in-1-il)-2-((2E,4E)-hexa-2,4-dien-1-il)malonato de dimetilo (**31k**)



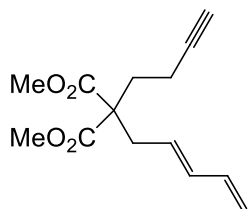
Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 180, sección 5.2.4**, pág. 257), utilizando 20 mL de THF anhidro para (0.87 g, 4.7 mmol) de **2-(but-2-in-1-**

<sup>427</sup> Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 201-209.

il)malonato de dimetilo y (591 mg, 5.1 mmol) de **(2E,4E)-1-clorohexa-2,4-dieno**. El compuesto **31k** se obtuvo tras 8 horas de reacción a 40 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 42% (562 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.13 – 5.87 (m, 2H), 5.58 (dq, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 5.36 – 5.20 (m, 1H), 3.70 – 3.65 (m, 6H), 2.72 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.68 (dd, J = 4.9, 2.3 Hz, 2H), 1.72 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 170.56 (C), 134.94 (CH<sub>2</sub>), 131.23 (CH<sub>2</sub>), 128.85 (CH<sub>2</sub>), 123.95 (CH<sub>2</sub>), 78.90 (C), 73.41 (C), 57.61 (C), 52.65 (CH<sub>3</sub>), 35.52 (CH<sub>2</sub>), 23.14 (CH<sub>2</sub>), 18.04 (CH<sub>3</sub>), 3.51 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [M]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: 264.1362; encontrado: 264.1363.

#### (E)-2-(But-3-in-1-il)-2-(penta-2,4-dien-1-il)malonato de dimetilo (**34**)



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 180, sección 5.2.4**, pág. 257), utilizando 9 mL de THF anhidro para (910 mg, 4.93 mmol) de **2-(but-3-in-1-il)malonato de dimetilo** y (607 mg, 5.92 mmol) de **(E)-5-**

**cloropenta-1,3-dieno**. El compuesto **34**<sup>427</sup> se obtuvo tras 20 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 67% (827 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.28 (dt, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 15.0, 10.5 Hz, 1H), 5.50 (dt, J = 15.1, 7.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 16.6, 1.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 11.0, 1.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.72 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 2.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.17 (m, 4H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 171.22 (C), 136.62 (CH), 135.38 (CH), 127.52 (CH), 116.95 (CH<sub>2</sub>), 83.26 (C), 68.95 (CH), 57.40 (CH<sub>3</sub>), 52.66 (C), 36.47 (CH<sub>2</sub>), 31.86 (CH<sub>2</sub>), 14.10 (CH<sub>2</sub>).

#### 5.2.6. Procedimiento general para la ciclación borilativa de los 1,6-eninos con alqueno conjugado

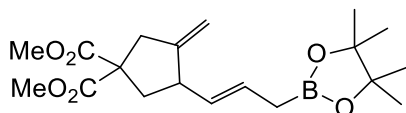
En un matraz seco de 10 mL se introduce el 1,6-enino conjugado correspondiente (100 mg, 1 equiv), bis(pinacolato)diboro (1.1 equiv) y Pd(TFA)<sub>2</sub> (5 mol%). Después de

<sup>427</sup> Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 201-209.

purgar el sistema con argón, se añade tolueno anhidro (2 mL) y MeOH anhidro (1 equiv). La mezcla se agita durante el tiempo y temperatura indicados para cada compuesto. Posteriormente se deja enfriar a temperatura ambiente. Se añade celita al crudo de reacción y se lleva a sequedad. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/EtOAc o pentano-hexano/Et<sub>2</sub>O, lo que proporciona los alilboronatos correspondientes (ver condiciones y resultados detallados para cada compuesto). Con respecto a la purificación de estos compuestos, resulta muy conveniente tener en cuenta que los boronatos tienden a descomponerse parcialmente durante la cromatografía al usar columnas demasiado largas o con tiempos de elución prolongados, probablemente debido a la hidrólisis de los mismos.

#### 5.2.7. Datos experimentales de los alilboronatos procedentes de los 1,6-eninos con alqueno conjugado (32a-k, 33 y 35)

##### (E)-3-Metilen-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32a)



El compuesto **32a** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 5.2.6, pág. 264), tras 3 horas de reacción a 50 °C y

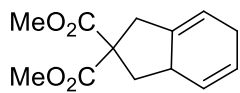
usando como eluyente una mezcla pentano/Et<sub>2</sub>O 5:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 64% (49 mg). El rendimiento de esta reacción calculado por GS-FID a partir de la elaboración de una recta de calibrado y utilizando como patrón interno dodecano fue de un 69%.

Cuando esta reacción se llevó a cabo utilizando un 5 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> el compuesto **32a** se obtuvo con un rendimiento del 30% junto con el producto de cicloadición [4+2] **33**.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.53 (dt, *J* = 15.1 Hz, 7.4 Hz, 1H), 5.20 (ddt, *J* = 15.2 Hz, 8.1 Hz, 1.3 Hz, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.17-3.00 (m, 2H), 2.91 (dc, *J* = 17.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 2.53 (ddd, *J* = 13 Hz, 7.5 Hz, 1.3 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 13 Hz, 11.2 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.24 (s, 12H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.5 (C), 172.3 (C), 151.5 (C), 131.1 (CH), 127.6 (CH), 107.8 (CH<sub>2</sub>),

83.4 (C), 58.6 (C), 53.0 (CH<sub>3</sub>), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 47.0 (CH), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>BO<sub>6</sub>: 365.2129; encontrado: 365.2142.

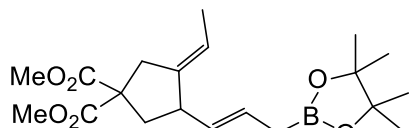
### 3,3a-Dihidro-1*H*-indeno-2,2(6*H*)-dicarboxilato de dimetilo (33)



El compuesto **33** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 5.2.6, pág. 264), tras 23 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1, como un aceite incoloro con un rendimiento aislado del 20%.<sup>428</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.78-5.73 (m, 2 H), 5.52-5.47 (m, 1 H), 3.75(s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.00-2.94 (m, 2 H), 2.94-2.81 (m, 1 H), 2.69-2.61 (m, 3 H), 1.81 (t, *J* = 12.4 Hz, 1 H).

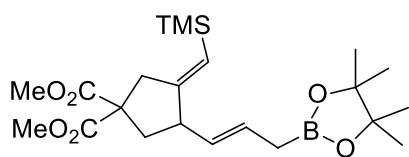
### (*E*)-3-Etilen-4-((*E*)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32b)



El compuesto **32b** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 5.2.6, pág. 264), tras 4.5 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et<sub>2</sub>O 5:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 55% (42 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.49 (dt, *J* = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 5.26 – 5.07 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.01 (d, *J* = 16.2 Hz, 2H), 2.80 (dd, *J* = 17.3, 1.9 Hz, 1H), 2.50 (ddd, *J* = 12.8, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 1.95 – 1.83 (dd, *J* = 12.7, 11.8 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.59 (m, 3H), 1.25 (s, 12H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.6 (C), 172.5 (C), 142.19 (C), 131.66 (CH), 127.29 (CH), 117.62 (CH), 83.35 (C), 58.66 (C), 52.90 (CH<sub>3</sub>), 52.83 (CH<sub>3</sub>), 47.07 (CH), 41.06 (CH<sub>2</sub>), 36.92 (CH<sub>2</sub>), 24.93 (CH<sub>3</sub>), 14.68 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>BO<sub>6</sub>Na: 401.2105; encontrado: 401.2130.

### (*E*)-3-((*E*)-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)-4-((trimetilsilil)metilen)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32c)



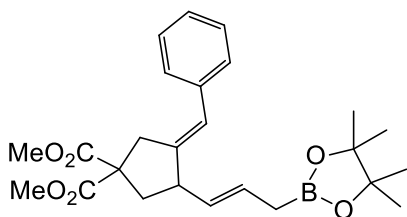
El compuesto **32c** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección

<sup>428</sup> Kim, S.M.; Park, J.H.; Chung, Y.K. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6719-6721.

**5.2.6**, pág. 264), tras 5 horas de reacción a 70 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et<sub>2</sub>O 8:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 53% (39 mg). Para conseguir la conversión total del sustrato **31c** fue necesario una adición extra de un 2.5 mol% de Pd(TFA)<sub>2</sub>.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.49 (dt, J = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 15.2, 8.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.17 - 2.97 (m, 2H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.52 (ddd, J = 12.9, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 12.9, 11.5 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 12H), 0.08 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.37 (C), 159.84 (C), 131.40 (CH), 127.96 (CH), 121.31 (CH), 83.34 (C), 58.85 (C), 52.89 (CH<sub>3</sub>), 52.86 (CH<sub>3</sub>), 49.77 (CH), 40.18 (CH<sub>2</sub>), 40.11 (CH<sub>2</sub>), 24.95 (CH<sub>3</sub>), 24.88 (CH<sub>3</sub>), -0.29 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [M]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>Si: 309.1516; encontrado: 309.1521.

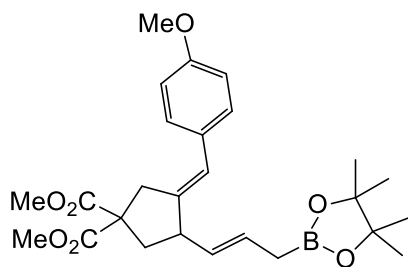
**(E)-3-Benciliden-4-((E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32d)**



El compuesto **32d** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (**sección 5.2.6**, pág. 264), tras 8.5 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et<sub>2</sub>O 7:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 49% (35 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 - 7.26 (m, 4H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.25 - 6.14 (m, 1H), 5.62 (dt, J = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 5.33 - 5.16 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.45 - 3.12 (m, 2H), 3.16 (dt, J = 17.7, 2.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 12.8, 7.3 Hz, 1H), 1.95 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 12H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.32 (C), 172.27 (C), 144.40 (C), 138.13 (C), 131.25 (CH), 128.39 (CH), 126.34 (CH), 123.72 (CH), 83.41 (C), 59.40 (C), 53.00 (CH<sub>3</sub>), 52.95 (CH<sub>3</sub>), 49.01 (CH), 40.31 (CH<sub>2</sub>), 38.92 (CH<sub>2</sub>), 24.98 (CH<sub>3</sub>), 24.92 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>BNO<sub>6</sub>: 458.2732; encontrado: 458.2732.

**(E)-3-(4-Metoxibenciliden)-4-((E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32e)**

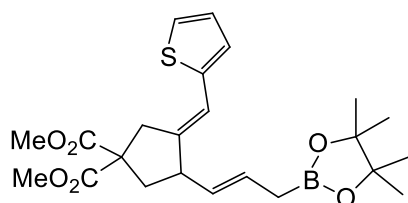


El compuesto **32e** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 5.2.6, pág. 264), tras 6.5 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O 7:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 50%

(34 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.17 - 6.12 (m, 1H), 5.60 (dt, J = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 5.32 – 5.19 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.43 – 3.07 (m, 3H), 2.57 (dd, J = 13.4, 7.7 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 12H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.38 (C), 158.14 (C), 142.11 (C), 131.46 (CH), 130.98 (CH), 129.56 (C), 128.19 (CH), 123.07 (CH), 113.85 (CH), 83.40 (C), 59.44 (C), 55.40 (CH<sub>3</sub>), 52.98 (CH<sub>3</sub>), 52.93 (CH<sub>3</sub>), 48.93 (CH), 40.37 (CH<sub>2</sub>), 38.85 (CH<sub>2</sub>), 24.96 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>BO<sub>7</sub>: 488.2841; encontrado: 488.2814.

**(E)-3-((E)-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)-4-(tien-2-ilmetilen)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32f)**

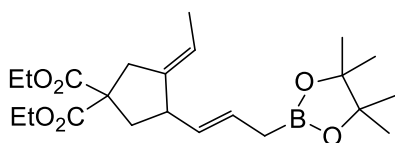


El compuesto **32f** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 5.2.6, pág. 264), tras 8 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O 10:1, como un aceite amarillo claro con un rendimiento del 55% (77 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.61 (dt, J = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 5.22 (ddt, J = 9.54, 2.47, 1.28 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 3.0 Hz, 6H), 3.32 (dd, J = 22.2, 14.3 Hz, 2H), 3.11 (dt, J = 18.2, 2.9 Hz, 1H), 2.59 (ddd, J = 12.8, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 2.06 – 1.88 (m, 1H), 1.73 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.26 (s, 12H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.19 (C), 172.11 (C), 142.94 (C), 142.00 (C), 130.80 (CH), 128.78 (CH), 127.15 (CH), 125.66 (CH), 124.60 (CH), 116.86 (CH), 83.40 (C), 59.32 (C), 53.00 (CH<sub>3</sub>), 52.96 (CH<sub>3</sub>), 48.73 (C), 40.78 (CH<sub>2</sub>), 39.26 (CH<sub>2</sub>), 24.97 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>BO<sub>6</sub>S: 447.2007; encontrado: 447.2016.



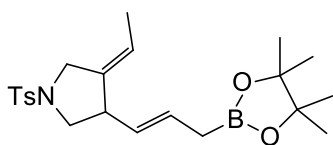
**(E)-3-Etilen-4-((E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dietilo (32g)**



El compuesto **32g** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación* (sección 5.2.6, pág. 264), tras 4.5 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O 15:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 57% (42 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.49 (dt, J = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.18 (qd, J = 7.1, 3.0 Hz, 4H), 3.11 – 2.89 (m, 2H), 2.85 – 2.67 (m, 1H), 2.49 (dd, J = 12.2, 7.9 Hz, 1H), 1.87 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.26 – 1.22 (m, 18H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.15 (C), 172.14 (C), 142.40 (C), 131.81 (CH), 127.11 (CH), 117.45 (CH), 83.32 (C), 61.56 (CH<sub>2</sub>), 61.54 (CH<sub>2</sub>), 58.71 (C), 47.05 (CH), 40.90 (CH<sub>2</sub>), 36.76 (CH<sub>2</sub>), 24.83 (CH<sub>3</sub>), 14.66 (CH<sub>3</sub>), 14.18 (CH<sub>3</sub>), 14.17 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>BNO<sub>6</sub>: 424.2864; encontrado: 424.2869.

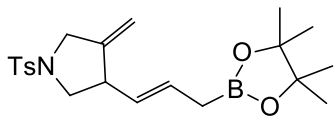
**(Z)-3-Etiliden-4-((E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)-1-tosilpirrolidina (32h)**



El compuesto **32h** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 5.2.6, pág. 264), tras 4.5 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et<sub>2</sub>O 15:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 38% (28 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (dt, J = 8.3 Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.52 (dt, J = 15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.25 – 5.14 (m, 1H), 5.07 – 4.94 (m, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 1H), 3.70 – 3.53 (m, 2H), 3.23 – 3.09 (m, 1H), 2.69 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.52 (ddd, J = 6.8, 3.7, 1.5 Hz, 3H), 1.23 (s, 12H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 143.65 (C), 138.92 (C), 133.09 (C), 129.78 (CH), 129.31 (CH), 128.21 (CH), 127.99 (CH), 118.11 (CH), 83.44 (C), 53.72 (CH<sub>2</sub>), 49.68 (CH<sub>2</sub>), 46.87 (CH), 24.92 (CH<sub>3</sub>), 21.68 (CH<sub>3</sub>), 14.57 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>BNO<sub>4</sub>S: 418.2229; encontrado: 418.2217.

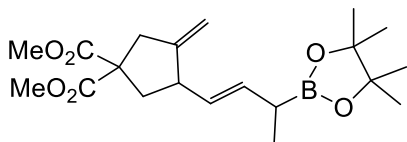
**(E)-3-Metilen-4-((E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)-1-tosilpirrolidina (32i)**



El compuesto **32h** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 5.2.6, pág. 264), tras 12 horas de reacción a 70 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et<sub>2</sub>O 6:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 47% (35 mg). Para conseguir la conversión total del sustrato **32h** fue necesario una adición extra de un 2.5 mol% de Pd(TFA)<sub>2</sub> tras 12 horas a 50 °C.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (dt, J = 8.3 Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.56 (dt, J = 15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 15.2, 8.3 Hz, 1H), 4.87 (m, 2H), 4.05 – 3.90 (m, 1H), 3.73 – 3.53 (m, 2H), 3.25 – 3.09 (m, 1H), 2.76 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.65 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 12H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 147.74 (C), 143.74 (C), 133.13 (C), 129.88 (CH), 129.82 (CH), 127.96 (CH), 127.45 (CH), 107.89 (CH<sub>2</sub>), 83.47 (C), 53.73 (CH<sub>2</sub>), 52.05 (CH<sub>2</sub>), 47.04 (CH), 24.90 (CH<sub>3</sub>), 21.69 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>BNO<sub>4</sub>S: 404.2080; encontrado: 404.2061.

**(E)-3-Metilen-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32j)**

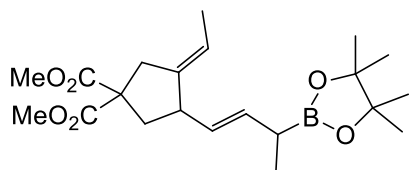


El compuesto **32j** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 5.2.6, pág. 264), tras 3 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O 10:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 68% (151 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.54 (dd, J = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 15.2, 8.1 Hz, 1H), 4.96 – 4.74 (m, 2H), 3.74 – 3.72 (m, 2H), 3.72 – 3.69 (m, 4H), 3.07 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.53 (dd, J = 12.8, 7.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.79 (m, 2H), 1.24 – 1.17 (s, 12H), 1.07 (d, J = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.46 (C), 172.29 (C), 151.53 (C), 134.97 (CH), 128.60 (CH), 107.74 (CH<sub>2</sub>), 83.24 (C), 58.54 (C), 52.91 (CH<sub>3</sub>), 52.84 (CH<sub>3</sub>), 47.04 (CH), 41.04 (CH<sub>2</sub>), 40.33 (CH<sub>2</sub>), 24.81 (CH<sub>3</sub>), 15.18 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>BO<sub>6</sub>: 379.2286; encontrado: 379.2294.

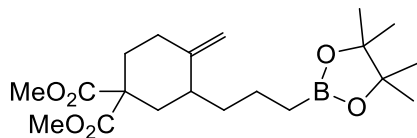
**(E)-3-Etilen-4-((E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (32k)**

El compuesto **32k** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 5.2.6, pág. 264), tras 4 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O 10:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 74% (58 mg).



<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.49 (dt, J = 21.0, 10.6 Hz, 1H), 5.25 – 5.05 (m, 2H), 3.73 (d, J = 3.1 Hz, 6H), 3.02 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 12.7, 7.0 Hz, 1H), 1.98 – 1.78 (m, 2H), 1.61 (dd, J = 17.6, 7.4 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 11.4 Hz, 12H), 1.05 (t, J = 9.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.55 (C), 172.51 (C), 142.24 (C), 134.71 (CH), 129.10 (CH), 117.54 (CH), 83.59 (C), 58.61 (C), 52.84 (CH<sub>3</sub>), 52.78 (CH<sub>3</sub>), 47.07 (CH), 41.15 (CH<sub>2</sub>), 36.89 (CH<sub>2</sub>), 25.14 (CH<sub>3</sub>), 15.16 (CH<sub>3</sub>), 14.62 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>BO<sub>6</sub>Na: 415.2262; encontrado: 415.2280.

**4-Metilen-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (35)**



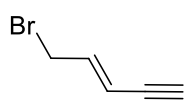
El compuesto **35** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 5.2.6, pág. 264), tras 6 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et<sub>2</sub>O 8:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 36% (29 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.59 – 5.44 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 11.2, 0.78 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.83 – 2.68 (m, 1H), 2.47 – 2.28 (m, 3H), 2.15 (dt, J = 14.7, 5.3 Hz, 1H), 1.82 – 1.61 (m, 4H), 1.24 (s, 12H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.31 (C), 172.52 (C), 149.51 (C), 131.32 (CH), 126.59 (CH), 107.92 (CH<sub>2</sub>), 83.49 (C), 55.10 (C), 52.63 (CH<sub>3</sub>), 52.53 (CH<sub>3</sub>), 42.47 (CH), 38.30 (CH<sub>2</sub>), 32.48 (CH<sub>2</sub>), 32.03 (CH<sub>2</sub>), 25.02 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>BO<sub>6</sub>Na: 401.2120; encontrado: 401.2108.

### 5.3. Ciclación borilativa de 1,6-eninos con alquino conjugado

#### 5.3.1. Síntesis de los derivados bromados y clorados.

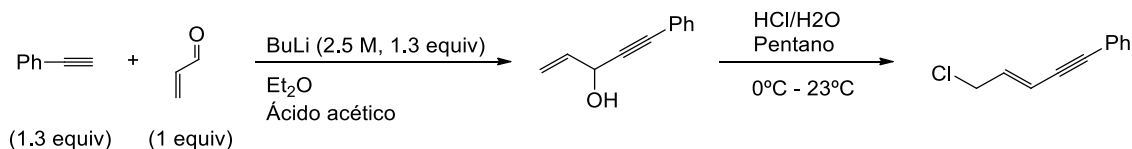
### (E)-5-Bromopent-3-en-1-ino



Según el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>429</sup> a una disolución de (E)-pent-2-en-4-in-1-ol (3 g, 36.54 mmol) en 10 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro, se le añade poco a poco piridina (0.4 mL, 4.96 mmol) y se enfría a -10 °C. Seguidamente, se añade gota a gota PBr<sub>3</sub> (1.22 mL, 12.98 mmol) y la mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfría a 0 °C y se añade poco a poco 10 mL de una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> concentrada, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se lava con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> concentrada (2 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida a temperatura ambiente con mucho cuidado. El crudo se destila a presión reducida (25 mmHg) y a 43 °C, lo que proporciona el **(E)-5-bromo-3-penten-1-ino** con un rendimiento del 43% (2.22 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.35 (dtc,  $J$  = 15.6 Hz, 7.7 Hz, 0.4, 1H), 5.73 (ddt,  $J$  = 15.6 Hz, 2.3 Hz, 1.3 Hz, 1H), 3.97 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 2H), 2.97 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H).

### (E)-(5-Cloropent-3-en-1-in-1-il)benceno



Esquema 181

Según el procedimiento descrito en la bibliografía, a una disolución 2.5 M de BuLi (7.83 mL, 19.58 mmol) enfriada a 0 °C se añade gota a gota, en el intervalo de una hora, fenilacetileno (2.0 g, 19.58 mmol) controlando la adición para que la temperatura no suba a más de 10 °C. A continuación, se añaden 4 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente la reacción se enfría a 0 °C y se adiciona lentamente sobre una disolución de acroleína (845 mg, 15.08 mmol). La suspensión naranja resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos

<sup>429</sup> (a) Henbest, H. B.; Jones, E. R. H.; Walls, I. M. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3646-3650. (b) Auger, J.; Courtois, G.; Miginiac, I. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 133, 285-291.

para dar lugar a una disolución amarilla. A esta disolución se le añade lentamente una disolución de ácido acético (1.22 g, 20.40 mmol) en 5 mL de H<sub>2</sub>O controlando que la temperatura de la mezcla no sea superior a 30°C. Finalizada la adición y transcurridos 30 minutos bajo agitación a temperatura ambiente, la fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O (3 x 15 mL), se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida dando lugar así al **5-fenilpent-1-en-4-in-3-ol**<sup>430</sup> como un aceite anaranjado con un rendimiento del 99% (2.38 g) que se emplea en el siguiente paso de síntesis sin previa purificación.

Se prepara una disolución de **5-fenilpent-1-en-4-in-3-ol** (800 mg, 5.06 mmol) en 10 mL de pentano y se adicionan 2 mL de H<sub>2</sub>O y se enfría a 0 °C. A continuación, se añade poco a poco 1.41 mL de HCl (37%) y la mezcla se agita dejando alcanzando poco a poco temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se diluye con 10 mL de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL) y el combinado de fases orgánicas se lavan con disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (3 x 10 mL), disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL) se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida dando lugar así a la obtención del **(E)-(5-cloropent-3-en-1-in-1-il)benceno**<sup>431</sup> con un rendimiento del 86% (770 mg).

**5-Fenil-1-penten-4-in-3-ol**: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49-7.40 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 6.07 (ddd, J = 17.0, 10.1, 5.3 Hz, 1H), 5.55 (dt, J = 17.0, 1.3 Hz, 1H), 5.28 (dt, J = 10.1, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 6.4 Hz, 1H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 137.09 (CH), 131.89 (CH), 128.74 (CH), 128.46 (CH), 122.54 (C), 116.76 (CH<sub>2</sub>), 87.83 (CH), 86.48 (CH), 63.85 (CH).

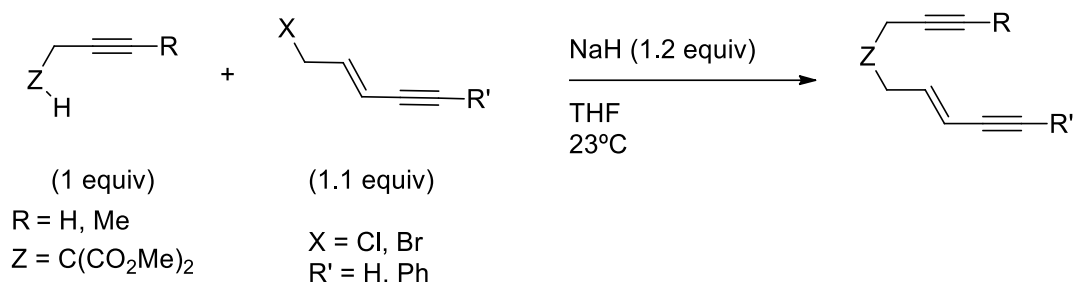
**(E)-(5-Cloropent-3-en-1-in-1-il)benceno**: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.43 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 3H), 6.30 (dt, J = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 6.01 (dt, J = 15.6, 1.2 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 2H).

<sup>430</sup> Deussen, H.-J.; Jeppesen, L.; Schärer, N.; Junager, F.; Bentzen, B.; Weber, B.; Weil, V.; Mozer, S. J.; Sauerberg, P. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 363-371.

<sup>431</sup> Descripción del producto: Li, H.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1055–1058.

### 5.3.2. Procedimiento general para la síntesis de los 1,6-eninos con alquino conjugado (45a-d)

La síntesis de los endiinos se llevó a cabo de acuerdo con el *procedimiento general* que se va a detallar a continuación y se muestra en el siguiente esquema:



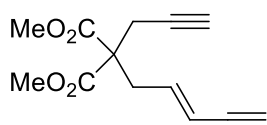
Esquema 182

Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.2 equiv) en THF anhidro (los volúmenes utilizados se especifican para cada sustrato preparado) bajo argón y se enfría a 0 °C. Se añade muy lentamente una disolución del derivado de propargilmalonato correspondiente (1 equiv) en un pequeño volumen de THF anhidro, y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade una disolución del electrófilo (1.1 equiv) en un pequeño volumen de THF anhidro y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente. La reacción se monitoriza por TLC hasta que se consume totalmente el producto de partida. Una vez finalizada la reacción, se elimina la mayor parte del disolvente a presión reducida y se diluye el crudo añadiendo H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se separa y se extrae varias veces con Et<sub>2</sub>O. La combinación de las fases orgánicas se lava dos veces con H<sub>2</sub>O, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente hexano/EtOAc.

### 5.3.3. Datos experimentales de los 1,6-eninos con alquino conjugado (42a-c)

A continuación se detallan los datos experimentales para la síntesis de 1,6-eninos con un grupo alquino conjugado.

**(E)-2-(Pent-2-en-4-in-1-il)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (42a)**

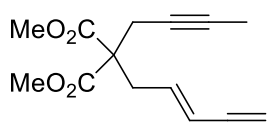


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 182, sección 5.3.2**, pág. 274), utilizando

4 mL de THF para (90 mg, 0.53 mmol) de **propargilmalonato de dimetilo** y (84 mg, 0.58 mmol) de **(E)-5-bromopent-3-en-1-ino**. El compuesto **42a** se obtuvo, tras 4 horas de reacción a 25 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 14:1, como un aceite incoloro con un 81% de rendimiento (100 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.03 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 7.7 Hz, 1H), 5.59 (d ancho,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.88-2.81 (m, 3H), 2.78 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 2.03 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  169.9 (C), 139.1 (CH), 113.7 (CH), 81.7 (C), 78.6 (C), 73.4 (CH), 72.0 (CH), 56.9 (C), 53.1 ( $\text{CH}_3$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4$ : 235.0964; encontrado: 235.0970.

**(E)-2-(But-2-in-1-il)-2-(pent-2-en-4-in-1-il)malonato de dimetilo (42b)**

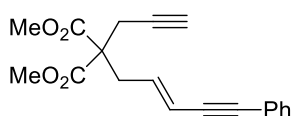


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 182, sección 5.3.2**, pág. 274), utilizando

7 mL de THF para (210 mg, 1.14 mmol) de **2-(but-2-inil)malonato de dimetilo** y (181 mg, 1.25 mmol) de **(E)-5-bromopent-3-en-1-ino**. El compuesto **42b** se obtuvo, tras 24 horas de reacción a 25 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 8:1, como un sólido amarillo (P.f. 67-69 °C) con un 78% de rendimiento (220 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.05 (dt,  $J = 15.6$  Hz, 7.7 Hz, 1H), 5.57 (d ancho,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.85-2.79 (m, 3H), 2.72 (c,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 1.74 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.3 (C), 139.6 (CH), 113.3 (CH), 81.9 (C), 79.5 (C), 77.2 (CH), 73.1 (C), 57.3 (C), 53.0 ( $\text{CH}_3$ ), 36.1 ( $\text{CH}_2$ ), 23.5 ( $\text{CH}_2$ ), 3.6 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4$ : 249.1121; encontrado: 249.1121.

**(E)-2-(5-Fenilpent-2-en-4-in-1-il)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (45c)**



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de alquilación* (**Esquema 182, sección 5.3.2**, pág. 274),

utilizando 25 mL de THF para (674 mg, 3.9628 mmol) de **2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo** y (770 mg, 4.36 mmol) de **(E)-(5-Cloropent-3-en-**

**1-in-1-il)benceno.** El compuesto **42c** se obtuvo, tras 24 horas de reacción a 25 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 4:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 32% (393 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (ddd,  $J = 6.1, 5.3, 1.9$  Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 6.09-5.96 (m, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 3.77 (s,  $J = 1.1$  Hz, 6H), 2.93 (dd,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 2H), 2.83 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 2.05 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.02 (C), 136.96 (CH), 131.66 (CH), 128.45 (CH), 128.36 (CH), 123.35 (C), 114.75 (CH), 89.48 (C), 87.66 – 87.55 (C), 78.67 (C), 71.98 (CH), 57.04 (C), 53.11 ( $\text{CH}_3$ ), 36.09 ( $\text{CH}_2$ ), 23.13 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{M}-\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4$ : 311.1277; encontrado: 311.1285.

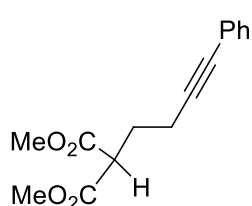
## 6. Reacciones de carbonatos alílicos derivados de 1,6-eninos catalizadas por Pd

### 6.1. Reacciones de formación de alilboronatos catalizadas por complejos (NHC)-Pd

#### 6.1.1. Preparación de los derivados de malonato de dimetilo y N-tosilo

Los compuestos **2-(but-2-in-1-il)malonato de dimetilo**, **2-(3-fenilprop-2-in-1-il)malonato de dimetilo**, **2-(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo**, **N-(prop-2-in-1-il)-p-toluenosulfonamida**, **N-(but-2-in-1-il)-p-toluenosulfonamida**, **2-(3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo**, empleados para la síntesis de los productos que se indican en el siguiente apartado, se prepararon según la metodología descrita previamente en la **sección 5.2.1. y 5.2.2.** (pág. 249-256) la *Parte Experimental* de esta tesis doctoral.

#### 2-(4-Fenilbut-3-in-1-il)malonato de dimetilo



Según el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>207</sup> se prepara una disolución de CuI (0.038 g, 0.22 mmol, 2.5 mol%),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.14 g, 0.22 mmol, 2.5 mol%) y yodobenceno (0.9 ml, 8.81 mmol) bajo argón, y se añade poco a poco a otra disolución de propargilmalonato de dimetilo (1.34 mL, 8.81 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.7 mL) en 17 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. La reacción se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 22 horas. La mezcla se diluye con 20 mL EtOAc y la fase orgánica se lava con una disolución saturada

---

<sup>207</sup> Pardo-Rodríguez, V; Buñuel, E.; Collado-Sanz, D; Cárdenas, D. J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10517-10519.



de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 15 mL) La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 9:1), lo que proporciona el **2-(4-fenilbut-3-in-1-il)malonato de dimetilo** como un aceite amarillo con un rendimiento del 37% (848 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.35 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.67 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 169.7 (C), 131.8 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 123.7 (C), 88.0 (C), 82.2 (C), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 50.6 (CH), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>: 261.1121; encontrado: 261.1121.

#### 4-Metil-*N*-(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida



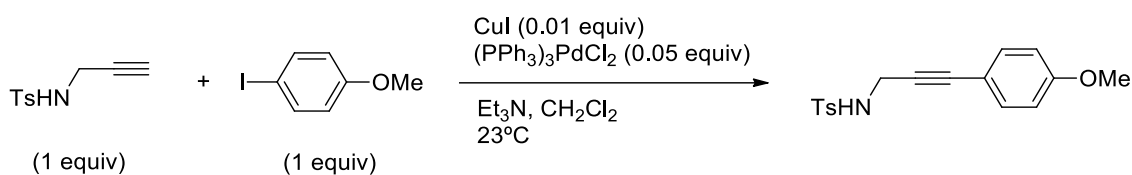
A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 g, 0.015 mmol) en 15 mL de DMF anhidra bajo argón y enfriada a 0 °C se le añade lentamente una disolución de la *N*-Boc-*p*-toluenosulfonamida (3 g, 0.011 mmol) en 15 mL de DMF anhidra bajo argón y se agita a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se añade poco a poco (3-bromo-1-propinil)trimetilsilano (2.32 g, 0.012 mmol) y se agita la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Una vez finalizada, se añaden 10 mL de Et<sub>2</sub>O y se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). Se extrae la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O (2 x 15 mL) y el combinado de las fases orgánicas resultantes se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se rota el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se utiliza en el siguiente paso de reacción sin previa purificación. Se disuelve el sólido en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro bajo argón y se añade lentamente el ácido trifluoroacético (3.37 mL, 0.044 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 9 horas y posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc (4:1), lo que conduce al producto **4-Metil-*N*-(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida**<sup>432</sup> con un rendimiento del 73% (2.05 g).

<sup>432</sup> Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Faulk, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6748-6754.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90-7.69 (m, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.30 (bs, 1H), 3.83 (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.01 (s, 9H).

#### 4-Metil-*N*-(3-(4-Metoxifenil)prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida

La 4-Metil-*N*-(3-(4-Metoxifenil)prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida se sintetizó mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira según se indica en el **Esquema 183** y se describe a continuación:



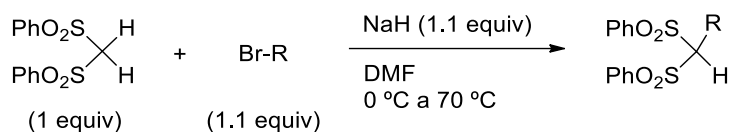
Esquema 183

A una disolución de *N*-(prop-2-inil)-*p*-toluenosulfonamida (700 g, 3.34 mmol) en 6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 1.8 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  se añade CuI (64 mg, 0.33 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (117.4 mg, 0.17 mmol) y 1-yodo-4-metoxibenceno (783 mg, 3.34 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez finalizada la reacción se evapora la mayor parte del disolvente a presión reducida y la mezcla resultante se diluye con EtOAc y se lava con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente hexano/EtOAc, 6:1), lo que proporciona el 4-metil-*N*-(3-(4-Metoxifenil)prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida<sup>433</sup> como un sólido blanco con un rendimiento del 51% (536 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.84-6.76 (m, 2H), 4.57 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

<sup>433</sup> Groome, N. M.; Elboray, E. E.; Inman, M. W.; Dondas, H. A.; Phillips, R. M.; Kilner, C.; Grigg, R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2180-2184.

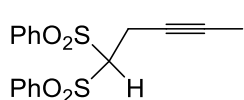
### 6.1.2. Procedimiento general para la síntesis de derivados de bis(sulfonilo)



Esquema 184

A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.1 equiv) en DMF anhidra bajo argón y enfriada a 0 °C se le añade lentamente una disolución del bis(fenilsulfonil)metano (1 equiv) en DMF anhidra bajo argón y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Seguidamente, se añade poco a poco el electrófilo (1.1 equiv) y se agita la mezcla a 70 °C durante monitorizando el proceso por TLC. A continuación, se añade CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el combinado de las fases orgánicas resultantes se lava con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc.

### 5,5-Bis(fenilsulfonil)pent-2-ino

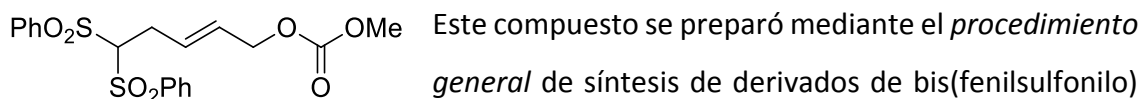


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de derivados de bis(fenilsulfonilo)* (Esquema 184, sección 6.2.1, pág. 279), utilizando 35 mL de DMF para (0.89 g, 22.27 mmol) de NaH, (60% en aceite mineral, 6 g, 20.24 mmol) de bis(fenilsulfonil)metano y (2 mL, 22.27 mmol) de 1-bromo-2-butino a 70 °C durante 17 horas y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc (2:1) para dar lugar a la formación del **5,5-bis(fenilsulfonil)pent-2-ino**<sup>434</sup> con un rendimiento del 26% (2 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02-7.96 (m, 4H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 4H), 4.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.08 (dc, *J* = 6.1 Hz, 2.4 Hz, 2H), 1.50 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H).

<sup>434</sup> Cabello, N.; Jiménez-Núñez, E.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 25, 4217-4223.

### (E)-5,5-Bis(fenilsulfonil)pent-2-en-1-ilcarbonato de metilo

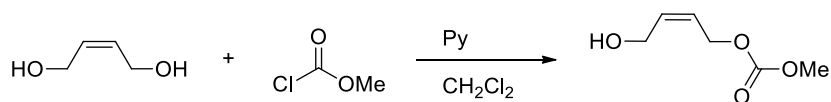


(Esquema 184, sección 6.2.1, pág. 279), utilizando 15 mL de DMF para (115.4 mg, 4,81 mmol) de NaH, (1.29 g, 4,37 mmol) de bis(fenilsulfonil)metano y (1,0 g, 4,81 mmol) de 4-bromobut-2-enil carbonato de metilo a 70 °C durante 15 horas y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc (gradiente de 6:1 a 1:1) para dar lugar a la formación (E)-5,5-Bis(fenilsulfonil)pent-2-en-1-ilcarbonato de metilo como un aceite amarillo con un rendimiento del 77% (1.43 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (dd,  $J = 10.5, 3.1$  Hz, 4H), 7.75 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.63 (dd,  $J = 9.7, 5.7$  Hz, 4H), 5.88 – 5.74 (m, 1H), 5.67 – 5.55 (m, 1H), 4.56–4.46 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.99 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  137.95 (C), 134.88 (C), 129.85 (C), 129.57 (CH), 129.32 (CH), 129.06 (CH), 128.16 (CH), 83.50 (CH), 67.46 ( $\text{CH}_2$ ), 55.01 ( $\text{CH}_3$ ), 28.68 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MNa}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{SNa}$ : 447.0542; encontrado: 447.0533.

### 6.1.3. Preparación de los derivados bromados

#### (Z)-4-Hidroxibut-2-en-1-ilcarbonato de metilo



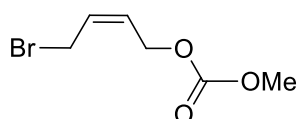
Esquema 185

A una disolución de *cis*-2-buten-1,4-diol (10.37 g, 117.66 mmol) y piridina (10.45 mL, 129.43 mmol) en 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  enfriada a 0 °C se le añade lentamente cloroformiato de metilo (9.69 mL, 117.66 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 17 horas. Finalizada la reacción se añaden 25 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , se extrae la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL) y el combinado de las fases orgánicas resultantes se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 30 mL). La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente una

mezcla hexano/EtOAc 7:3 para dar lugar al **(Z)-4-Hidroxibut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**<sup>435</sup> como un aceite incoloro con un rendimiento del 82% (14.09 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.98-5.84 (m, 1H), 5.75-5.60 (m, 1H), 4.73 (d, J = 7.1Hz, 2 H), 4.27 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.97 (td, J = 5.9, 3.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 155.98 (C), 134.24 (CH), 125.15 (CH), 63.38 (CH<sub>2</sub>), 58.57 (CH<sub>2</sub>), 55.03 (CH<sub>3</sub>).

#### **(Z)-4-Bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**



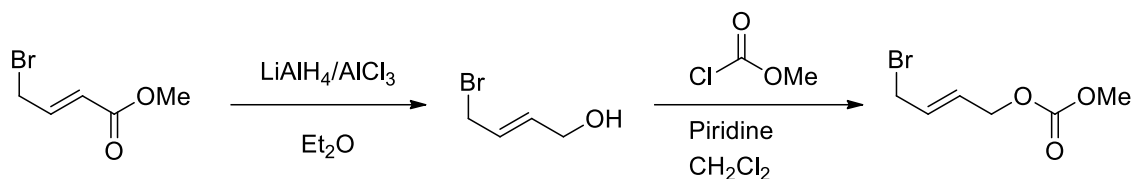
Según el procedimiento descrito en la bibliografía, a una disolución de (Z)-4-hidroxibut-2-enil carbonato de metilo (3.0 g, 20.53 mmol) en 10 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro bajo argón y enfriada a 0 °C se le añade lentamente PBr<sub>3</sub> (1.33 mL, 3.83 g, 14.16 mmol) y la mezcla se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se diluye con 10 mL de Et<sub>2</sub>O y se neutraliza con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se separa y se lava varias veces con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina cuidadosamente el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando como eluyente hexano/EtOAc (2:1) lo que proporciona el **(Z)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**<sup>436</sup> como un aceite naranja con un rendimiento del 92% (3.94 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.04 – 5.91 (m, 1H), 5.72 (dt, J = 10.8, 6.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.80 (s, J = 9.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 155.72 (C), 130.51 (CH), 127.61 (CH), 62.56 (CH<sub>2</sub>), 55.09 (CH<sub>3</sub>), 25.56 (CH<sub>2</sub>).

<sup>435</sup> Vitale, M.; Prestat, G.; Lopes, D.; Madec, D.; Kammerer, C.; Poli, G.; Girnita, L. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5795-5805.

<sup>436</sup> Trost, B. M.; Sacchi, K. L.; Schroeder, G. M.; Asakawa, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3427-3430.

**(E)-4-Bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**



Esquema 186

A una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (2.16 g, 56.92 mmol) en 30 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  se le añade lentamente y con cuidado  $\text{AlCl}_3$  (2.48 g, 18.59 mmol) en pequeñas porciones. Posteriormente, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación la mezcla se enfría a  $-78^\circ\text{C}$  y se añade lentamente una disolución de 4-bromo crotonato de metilo (10 g, 51.8 mmol) en 30 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro durante 20 minutos. Tras la adición, la mezcla se mantiene agitando a  $-78^\circ\text{C}$  durante 3 horas y posteriormente la mezcla se trata con 15 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10%) con cuidado. La fase orgánica se separa y se lava con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (10%) (3 x 20 mL), disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (3 x 20 mL), se seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina cuidadosamente el disolvente a presión reducida. Se obtiene así el alcohol correspondiente (9.67 g), que se utiliza sin purificación adicional.

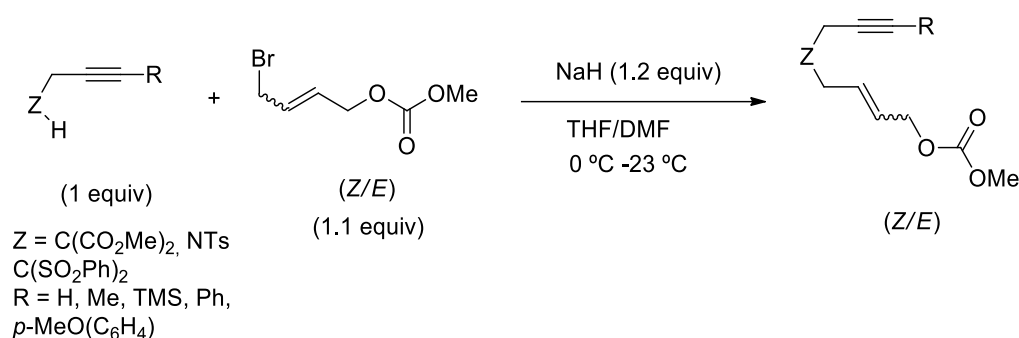
A una disolución de 4-bromo-2-butenol (9.67 g, 62.35 mmol) en 40 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  enfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  bajo argón se le añade piridina (5.72 mL, 70.93 mmol), seguido de cloroformiato de metilo (5.48 mL, 70.93 mmol). Tras 15 minutos, se le añade (0.50 mL, 6.5 mmol) adicionales de cloroformiato de metilo y la mezcla se agita durante 15 minutos. Posteriormente la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos más y a continuación se diluye con 30 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con  $\text{HCl}$  (3 x 50 mL, 1M), disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (10%) (3 x 30 mL), disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (3 x 20 mL), se seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina cuidadosamente el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente

hexano/EtOAc 5:1, obteniéndose así el **(E)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**<sup>437</sup> con un rendimiento del 96% (12.94 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.01-5.82 (m, 2H), 4.64 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.79 (s, J = 4.9 Hz, 3H).

#### 6.1.4. Procedimiento general para la síntesis de carbonatos alílicos (43a-r)

La síntesis de los carbonatos alílicos se llevó a cabo de acuerdo con el *procedimiento general* que se detalla a continuación y se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 187

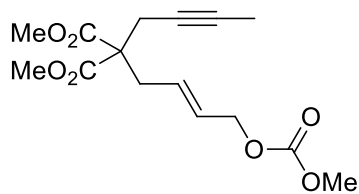
Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.2 equiv) en THF anhidro o DMF anhidra (los volúmenes y el disolvente utilizado se especifican para cada sustrato preparado) bajo argón y se enfría a 0 °C. Se añade muy lentamente una disolución del derivado de propargílico correspondiente (1 equiv) en un pequeño volumen del disolvente anhidro utilizado y se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade una disolución del electrófilo (1.1 equiv) en un pequeño volumen del disolvente anhidro utilizado y la mezcla se agita a temperatura ambiente. La reacción se monitoriza por TLC hasta que se consume totalmente el producto de partida. Una vez finalizada la reacción, se elimina la mayor parte del disolvente a presión reducida y se diluye el crudo añadiendo H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se separa y se extrae varias veces con Et<sub>2</sub>O. La combinación de las fases orgánicas se lava dos veces con H<sub>2</sub>O, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre

<sup>437</sup> Trost, B. M.; Sacchi, K. L.; Schroeder, G. M.; Asakawa, N. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3427-3430.

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna (usando como eluyente hexano/EtOAc).

### 6.1.5. Datos experimentales de los alilcarbonatos (43a-r)

#### ((E)-2-(But-2-inil)-2-(4-((metoxicarbonil)oxi)but-2-enil)malonato de dimetilo (46a)

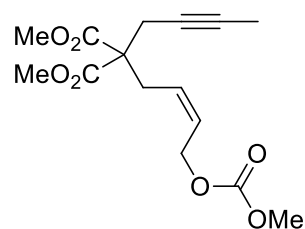


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de carbonatos alílicos* (**Esquema 187, sección 6.1.4**, pág. 283), utilizando 10 mL de THF anhidro para (574 mg, 3.35 mmol) de **2-(but-2-in-1-il)malonato de dimetilo** y (772 mg, 3.71 mmol) de **(E)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**. El

compuesto **43a** se obtuvo tras 8 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 39% (450 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.80-5.57 (m, 2H), 4.56 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 1.75 (t, J = 2.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 170.38 (C), 155.64 (C), 129.91 (CH), 128.37 (CH), 79.26 (C), 73.16 (C), 67.96 (CH<sub>2</sub>), 57.29 (CH<sub>3</sub>), 54.85 (C), 52.80 (CH<sub>3</sub>), 35.23 (CH<sub>2</sub>), 23.32 (CH<sub>2</sub>), 3.56 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>Na: 335.1101; encontrado: 335.1106.

#### (Z)-2-(But-2-inil)-2-(4-((metoxicarbonil)oxi)but-2-enil)malonato de dimetilo (43b)



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de carbonatos alílicos* (**Esquema 187, sección 6.1.4**, pág. 283), utilizando 15 mL de THF anhidro para (839 mg, 4.92 mmol) de **2-(but-2-in-1-il)malonato de dimetilo** y (1.1 g, 5.28 mmol) de **(Z)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**. El compuesto **43b** se obtuvo

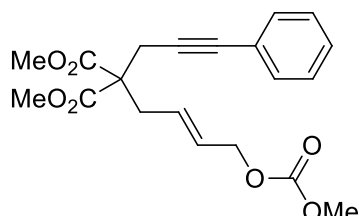
tras 8 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 39% (450 mg)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.80-5.60 (m, 1H), 5.56-5.36 (m, 1H), 4.72 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, J = 8.5 Hz, 6H), 2.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 1.72 (dd, J = 12.6, 10.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 170.36 (C), 155.79 (C), 128.23 (CH), 127.67 (CH), 79.42 (C), 73.20 (C), 63.64 (CH<sub>2</sub>), 57.03 (C), 54.86 (CH<sub>3</sub>), 52.90



(CH<sub>3</sub>), 30.44 (CH<sub>2</sub>), 23.24 (CH<sub>2</sub>), 3.52 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>Na: 335.1101; encontrado: 335.1107.

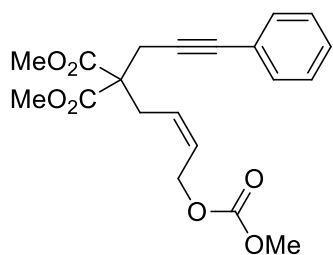
**(E)-2-(4-((Metoxycarbonil)oxi)but-2-enil)-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (43c)**



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general* de síntesis de carbonatos alílicos (**Esquema 187, sección 6.1.4**, pág. 283), utilizando 10 mL de THF anhidro para (1.0 g, 4.06 mmol) de **2-(3-fenilprop-2-in-1-il)malonato de dimetilo** y (1.0 g, 4.80 mmol) de **(E)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**. El compuesto **43c** se obtuvo tras 8 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 66% (1.7g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.30 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 5.81-5.60 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.74 (s, *J* = 1.3 Hz, 3H), 3.73 (s, *J* = 3.6 Hz, 6H), 2.98 (s, 2H), 2.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 170.21 (C), 155.63 (C), 131.74 (CH), 129.66 (CH), 128.66 (CH), 128.32 (CH), 128.16 (CH), 123.15 (C), 84.05 (C), 83.92 (C), 67.90 (CH<sub>2</sub>), 57.33 (C), 54.87 (CH<sub>3</sub>), 52.93 (CH<sub>3</sub>), 35.44 (CH<sub>2</sub>), 23.92 (CH<sub>2</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>7</sub>: 375.1438; encontrado: 375.1457.

**(Z)-2-(4-((Metoxycarbonil)oxi)but-2-enil)-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (43d)**

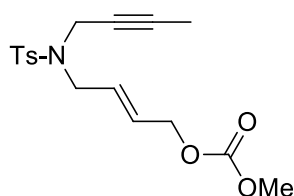


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general* de síntesis de carbonatos alílicos (**Esquema 187, sección 6.1.4**, pág. 283), utilizando 8 mL de THF anhidro para (643 mg, 2.61 mmol) de **2-(3-fenilprop-2-in-1-il)malonato de dimetilo** y (600 mg, 2.87 mmol) de **(Z)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**. El compuesto **43d** se obtuvo tras 14 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 8:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 68% (665 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (dd, *J* = 6.7, 3.1 Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 3H), 5.83-5.69 (m, 1H), 5.55 (dd, *J* = 19.0, 8.0 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.77 (s, *J* = 5.7 Hz, 6H),

3.75 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.95 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.25 (C), 155.79 (C), 131.84 (CH), 128.38 (CH), 128.25 (CH), 128.20 (CH), 127.92 (CH), 123.12 (C), 84.01 (C), 63.57 ( $\text{CH}_2$ ), 57.23 (C), 54.91 ( $\text{CH}_3$ ), 53.07 ( $\text{CH}_3$ ), 30.66 ( $\text{CH}_2$ ), 23.97 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{M}-\text{Na}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{Na}$ : 397.1257; encontrado: 397.1263.

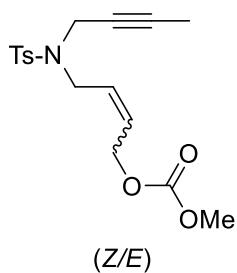
**(E)-4-(N-(But-2-inil)-4-metilfenilsulfonamida)but-2-enil carbonato de metilo (43e)**



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de carbonatos alílicos* (**Esquema 187, sección 6.1.4**, pág. 283), utilizando 10 mL de DMF anhidra para (711 mg, 3.43 mmol) de **N-(but-2-in-1-il)-p-toluenosulfonamida** y (835 mg, 4.01 mmol) de **(E)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**. El compuesto **43e** se obtuvo tras 8 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 46% (550 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74-7.68 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 2H), 5.75 (qt,  $J = 15.5$ , 5.8 Hz, 2H), 4.59 (dd,  $J = 5.5$ , 0.8 Hz, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 1.53 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  155.63 (C), 143.47 (C), 136.29 (C), 129.42 (CH), 129.25 (CH), 128.42 (CH), 128.00 (CH), 81.89 (C), 71.73 (C), 67.36 ( $\text{CH}_2$ ), 54.99 ( $\text{CH}_3$ ), 47.75 ( $\text{CH}_2$ ), 36.72 ( $\text{CH}_2$ ), 21.63 ( $\text{CH}_3$ ), 3.35 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MNa}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{NaS}$ : 374.1032; encontrado: 374.1048.

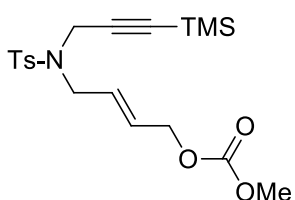
**(Z)/(E)-4-(N-(But-2-inil)-4-metilfenilsulfonamida)but-2-enil carbonato de metilo (43f)**



Esta mezcla de isómeros se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de carbonatos alílicos* (**Esquema 187, sección 6.1.4**, pág. 283), utilizando 8 mL de DMF anhidro para (711 mg, 3.43 mmol) de **N-(but-2-in-1-il)-p-toluenosulfonamida** y (835 mg, 4.01 mmol) de **(Z)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo** tras 8 horas de reacción a 25 °C. La mezcla de isómeros **(Z)-43f** y **(E)-43f** en relación (Z/E 1:1.4) se aisló, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 68% (665 mg). La mezcla de los dos isómeros fue confirmada por GC-MS.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.61 (dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz, 2H), 7.29-7.12 (m, 2H), 5.77-5.44 (m, 2H), 4.60 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.78 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.70 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.65 (d,  $J = 3.0$  Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.44-1.41 (q,  $J = 2.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  155.29 (C), 155.20 (C), 143.28 (C), 143.19 (C), 135.84 (C), 135.55 (C), 129.16 (CH), 129.10 (CH), 128.69 (CH), 128.48 (CH), 128.14 (CH), 128.12 (CH), 127.62 (CH), 127.58 (CH), 81.83 (C), 81.62 (C), 71.31 (C), 71.23 (C), 66.92 ( $\text{CH}_2$ ), 62.78 ( $\text{CH}_2$ ), 54.54 ( $\text{CH}_3$ ), 47.44 ( $\text{CH}_3$ ), 42.86 ( $\text{CH}_3$ ), 36.41 ( $\text{CH}_2$ ), 36.36 ( $\text{CH}_2$ ), 21.19 ( $\text{CH}_3$ ), 2.92 ( $\text{CH}_3$ ), 2.87 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MNa}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 374.1032; encontrado: 374.1025.

**(E)-(4-(4-Metil-N-(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)fenilsulfonamido)but-2-enil) carbonato de metilo (43g)**

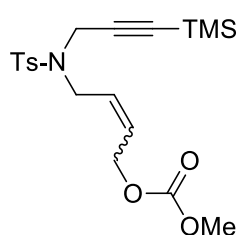


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de carbonatos alílicos* (**Esquema 187**, sección 6.1.4, pág. 283), utilizando 10 mL de DMF anhidra para (1.31 g, 4.65 mmol) de **4-metil-N-(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida** y (1.16 g, 5.57 mmol) de **(E)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**. El compuesto **43g** se obtuvo tras 8 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 25% (450 mg).

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (dd,  $J = 12.2, 8.7$  Hz, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 2H), 5.94 – 5.63 (m, 2H), 4.62 (dd,  $J = 9.8, 4.0$  Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.87 – 3.74 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), -0.01 (s,  $J = 3.5$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  155.61 (C), 143.59 (C), 136.10 (C), 129.66 (CH), 128.86 (CH), 128.74 (CH), 127.91 (CH), 97.84 (C), 91.28 (C), 67.30 ( $\text{CH}_2$ ), 54.98 ( $\text{CH}_3$ ), 47.72 ( $\text{CH}_2$ ), 37.14 ( $\text{CH}_2$ ), 21.64 ( $\text{CH}_3$ ), -0.30 ( $\text{CH}_3$ ). Una mínima cantidad del isómero (Z)- se observa por RMN en proporción (Z/E) 0.09:1. HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{SiS}$ : 410.1451; encontrado: 410.1474.

**(Z)/(E)-(4-(4-Metil-N-(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)fenilsulfonamido)but-2-enil)**

**carbonato de metilo (43h)**

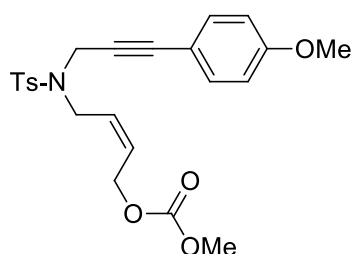


Esta mezcla de isómeros se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de carbonatos alílicos* (**Esquema 187, sección 6.1.4**, pág. 283), utilizando 10 mL de DMF anhidro para (1.31 g, 4.65 mmol) de **4-metil-N-(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida** y (835 mg, 4.01 mmol) de **(Z)-4-bromobut-**

**2-en-1-ilcarbonato de metilo** tras 8 horas de reacción a 25 °C., La mezcla de isómeros **(Z)-43h** y **(E)-43h** en relación (Z/E 0.4:1) se aisló, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 22% (400 mg). La mezcla de los dos isómeros fue confirmada por GC-MS

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 – 7.59 (m, 2H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 5.87 – 5.47 (m, 2H), 4.71 – 4.48 (m, 2H), 4.06 – 3.96 (m, 2H), 3.89 – 3.72 (m, 2H), 3.69 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), -0.08 (d, *J* = 0.7 Hz, 9H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 155.35 (C), 143.47 (C), 143.39 (C), 135.85 (C), 135.63 (C), 129.52 (CH), 129.46 (CH), 129.35 (CH), 128.59 (CH), 128.54 (CH), 128.45 (CH), 127.72 (CH), 127.67 (CH), 97.64 (C), 97.56 (C), 91.14 (C), 91.02 (C), 67.04 (CH<sub>2</sub>), 66.92 (CH<sub>2</sub>), 62.87 (CH<sub>2</sub>), 54.70 (CH<sub>3</sub>), 47.54 (CH<sub>2</sub>), 42.96 (CH<sub>2</sub>), 36.91 (CH<sub>2</sub>), 36.80 (CH<sub>2</sub>), 21.39 (CH<sub>3</sub>), -0.53 (CH<sub>3</sub>), -0.64 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>Si: 410.1451; encontrado: 410.1474.

**(Z)-(4-(4-Metil-N-(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)fenilsulfonamido)but-2-enil) carbonato de metilo (43i)**

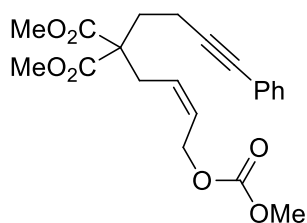


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de carbonatos alílicos* (**Esquema 187, sección 6.1.4**, pág. 283), utilizando 10 mL de DMF anhidra para (530 mg, 1.68 mmol) de **4-metil-N-(3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida** y (386.4

mg, 1.85 mmol) de **(Z)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**. El compuesto **43i** se obtuvo tras 12 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 6:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 75% (561 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.77 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 5.85 (dt,  $J$  = 13.2, 6.3 Hz, 1H), 5.70 (dt,  $J$  = 11.0, 7.2 Hz, 1H), 4.74 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.98 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  159.90 (C), 155.67 (C), 143.74 (C), 135.95 (C), 133.18 (CH), 129.74 (CH), 129.00 (CH), 128.69 (CH), 128.02 (CH), 114.26 (C), 113.93 (CH), 85.95 (C), 80.18 (C), 63.15 ( $\text{CH}_2$ ), 55.44 ( $\text{CH}_3$ ), 54.98 ( $\text{CH}_3$ ), 43.41 ( $\text{CH}_2$ ), 37.24 ( $\text{CH}_2$ ), 21.62 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}$ : 444.1475; encontrado: 444.1495.

**(Z)-2-(4-((Metoxicarbonil)oxi)but-2-enil)-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (43j)**

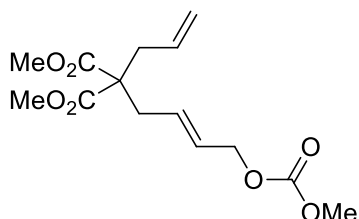


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de carbonatos alílicos* (**Esquema 187, sección 6.1.4**, pág. 283), utilizando 8 mL de THF anhidro para (567.3 mg, 2.18 mmol) de **2-(4-fenilbut-3-in-1-il)malonato de dimetilo** y (501.5 mg, 2.40 mmol) de **(Z)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**. El compuesto **43j** se obtuvo tras 13 horas de reacción a 25 °C,

usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 6:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 74% (627 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.36 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 3H), 5.80-5.66 (m, 1H), 5.65-5.51 (m, 1H), 4.70 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 2.80 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  171.15 (C), 155.84 (C), 131.70 (CH), 128.54 (CH), 128.36 (CH), 127.90 (CH), 127.17 (CH), 123.75 (C), 88.57 (C), 81.33 (C), 63.43 ( $\text{CH}_2$ ), 57.07 (C), 54.97 ( $\text{CH}_3$ ), 52.82 ( $\text{CH}_3$ ), 32.11 ( $\text{CH}_2$ ), 31.22 ( $\text{CH}_2$ ), 15.14 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_7$ : 389.1594; encontrado: 389.1612.

**(E)-2-Alil-2-(4-((metoxicarbonil)oxi)but-2-enil)malonato de dimetilo (43k)**

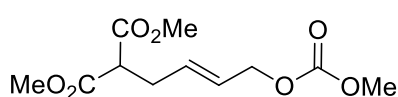


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de carbonatos alílicos* (**Esquema 187, sección 6.1.4**, pág. 283), utilizando 20 mL de THF anhidro para (989 mg, 5.74 mmol) de **2-alilmalonato de dimetilo**

y (1.45 g, 4.83 mmol) de **(E)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**. El compuesto **43K** se obtuvo tras 8 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 32% (550 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.72 – 5.57 (m, 3H), 5.14 – 5.05 (m, 2H), 4.55 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 2.68 – 2.58 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  171.01 (C), 155.60 (C), 132.15 (CH), 130.19 (CH), 128.08 (CH), 119.45 ( $\text{CH}_2$ ), 67.92 ( $\text{CH}_2$ ), 57.64 (C), 54.81 ( $\text{CH}_3$ ), 52.48 ( $\text{CH}_3$ ), 37.21 ( $\text{CH}_2$ ), 35.58 ( $\text{CH}_2$ ). ). HRMS-ESI:  $[\text{MNa}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{Na}$ : 323.1101; encontrado: 323.1103.

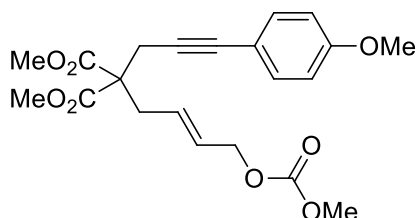
**(E)-2-(4-((Metoxicarbonil)oxi)but-2-enil)malonato de dimetilo (43I)**



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de carbonatos alílicos* (**Esquema 187, sección 6.1.4**, pág. 283), utilizando 25 mL de THF anhidro para (3.36 g, 25.44 mmol) de **malonato de dimetilo** y (5.30 g, 25.60 mmol) de **(E)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**. El compuesto **43I** se obtuvo tras 8 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 11% (1.6 g).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.83 – 5.54 (m, 2H), 4.50 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 3.40 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 2.60 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  169.06 (C), 155.55 (C), 131.51 (CH), 126.72 (CH), 67.81 ( $\text{CH}_2$ ), 54.76 ( $\text{CH}_3$ ), 52.57 (CH), 51.22 ( $\text{CH}_3$ ), 31.42 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MNa}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Na}$ : 283.0788; encontrado: 283.0795.

**(E)-2-(4-((Metoxicarbonil)oxi)but-2-enil)-2-(3-(4-metoxifenil)prop-2-inil)malonato de dimetilo (43m)**

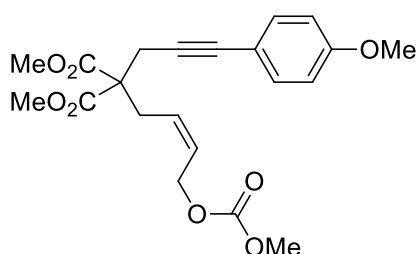


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de carbonatos alílicos* (**Esquema 187, sección 6.1.4**, pág. 283), utilizando 15 mL de THF anhidro para (623 mg, 2.26 mmol) de **2-(3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo** y (469 mg, 2.26 mmol) de **(E)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**. El compuesto **43m** se obtuvo

tras 12 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 6:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 22% (200 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (dq,  $J = 6.8, 2.4$  Hz, 2H), 6.85 – 6.77 (m, 2H), 5.83 – 5.62 (m, 2H), 4.57 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (d,  $J = 2.9$  Hz, 6H), 2.98 (s, 2H), 2.87 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.34 (C), 158.87 (C), 155.70 (C), 133.19 (C), 129.86 (CH), 128.63 (CH), 115.39 (C), 114.01 (CH), 83.79 (C), 82.50 (C), 68.00 ( $\text{CH}_2$ ), 57.47 (C), 55.44 ( $\text{CH}_3$ ), 54.92 ( $\text{CH}_3$ ), 52.94 ( $\text{CH}_3$ ), 35.50 ( $\text{CH}_2$ ), 24.04 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MNa}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na}$ : 427.1363; encontrado: 427.1377.

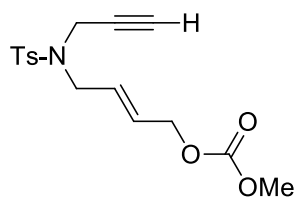
**(Z)-2-(4-((Metoxycarbonil)oxi)but-2-enil)-2-(3-(4-metoxifenil)prop -2-inil)malonato de dimetilo (43n)**



Este compuesto se preparó mediante el procedimiento general de síntesis de carbonatos alílicos (Esquema 187, sección 6.1.4, pág. 283), utilizando 15 mL de THF anhidro para (1.2 g, 4.35 mmol) de **2-(3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo** y (1.0 g, 4.78 mmol) de **(Z)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**. El compuesto **43n** se obtuvo tras 20 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 8:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 68% (1.2 g).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.84 – 6.76 (m, 2H), 5.83 – 5.68 (m, 1H), 5.61 – 5.48 (m, 1H), 4.75 (dd,  $J = 6.8, 1.1$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s,  $J = 1.8$  Hz, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.00 (s,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.94 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.30 (C), 159.61 (C), 155.78 (C), 133.21 (CH), 128.25 (CH), 127.86 (CH), 115.26 (C), 114.00 (CH), 83.80 (C), 82.38 (C), 63.58 ( $\text{CH}_2$ ), 57.25 (C), 55.41 ( $\text{CH}_3$ ), 54.89 ( $\text{CH}_3$ ), 53.02 ( $\text{CH}_3$ ), 30.63 ( $\text{CH}_2$ ), 23.97 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_8$ : 405.1543; encontrado: 405.1567.

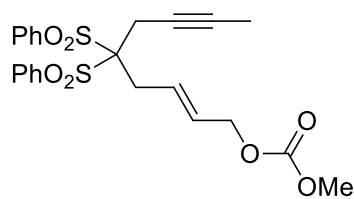
**(E)-(4-(4-Metil-N-(prop-2-inil)fenilsulfonamido)but-2-enil)carbonato de metilo (43o)**



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de carbonatos alílicos* (Esquema 187, sección 6.1.4, pág. 283), utilizando 10 mL de DMF anhidra para (400 mg, 1.91 mmol) de **N-(prop-2-in-1-il)-p-toluenosulfonamida** y (437.7 mg, 2.10 mmol) de **(E)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**. El compuesto **43o** se obtuvo tras 20 horas de reacción a 25 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 6:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 63% (406 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 5.90-5.63 (m, 2H), 4.59 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78-3.74 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (t, J = 2.4 Hz, 1H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 155.45 (C), 143.70 (C), 135.90 (C), 129.54 (CH), 128.78 (CH), 128.54 (CH), 127.71 (CH), 76.41 (C), 74.02 (CH), 67.10 (CH<sub>2</sub>), 54.85 (CH<sub>3</sub>), 47.63 (CH<sub>2</sub>), 36.00 (CH<sub>2</sub>), 21.52 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>NaS: 360.0876; encontrado: 360.0868.

**(E)-5,5-bis(fenilsulfonil)non-2-en-7-inil-carbonato de metilo (43p)**

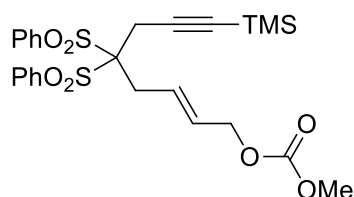


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de carbonatos alílicos* (Esquema 187, sección 6.1.4, pág. 283), utilizando 10 mL de DMF anhidra para (594 mg, 1.70 mmol) de **5,5-Bis(fenilsulfonil)pent-2-ino** y (390 mg, 1.87 mmol) de **(E)-4-bromobut-2-en-1-ilcarbonato de metilo**. El compuesto **43p** se obtuvo tras 13 horas de reacción a 70 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 4:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 77% (476 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.70 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 6.13-5.96 (m, 1H), 5.87-5.70 (m, 1H), 4.63 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.79 (s, J = 19.5 Hz, 3H), 3.13 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.62 (t, J = 2.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 155.62 (C), 137.02 (C), 134.79 (CH), 131.61 (CH), 129.71 (CH), 129.42 (CH), 129.22 (CH), 128.61 (CH), 127.57 (CH), 88.95 (C), 82.18 (CH), 70.65 (CH), 67.83 (CH<sub>2</sub>), 54.89 (CH<sub>3</sub>), 32.53 (CH<sub>2</sub>), 21.43 (CH<sub>2</sub>), 3.65 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>NaS<sub>2</sub>: 499.0855; encontrado: 499.0836.



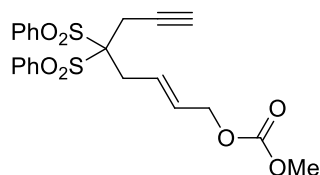
**(E)-5,5-bis(fenilsulfonil)-8-(trimetilsilil)oct-2-en-7-inil-carbonato de metilo (43q)**



A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.2 equiv) en DMF anhidra bajo argón y enfriada a 0 °C se le añade lentamente una disolución del **(E)-5,5-bis(fenilsulfonil)pent-2-en-1-il carbonato de metilo** (500 mg, 1.18 mmol) en DMF anhidra bajo argón y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Seguidamente, se añade poco a poco el **(3-bromoprop-1-in-1-il)trimetilsilano** (247.6 mg, 1.29 mmol) y se agita la mezcla a 70 °C durante monitorizando el proceso por TLC. Tras 15 horas de reacción, se añade CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el combinado de las fases orgánicas resultantes se lava con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 2:1 para dar lugar al producto **43q** como un sólido blanco y con un rendimiento del 63% (397 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13-8.06 (m, 4H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.561-7.54 (m, 4H), 6.14-6.02 (m, 1H), 5.88-5.75 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 3.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.11 (s, *J* = 3.5 Hz, 9H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 155.70 (C), 136.80 (C), 134.93 (CH), 131.70 (CH), 129.95 (CH), 128.78 (CH), 127.30 (CH), 97.48 (C), 91.96 (C), 88.89 (C), 67.85 (CH<sub>2</sub>), 54.94 (CH<sub>3</sub>), 32.39 (CH<sub>2</sub>), 22.36 (CH<sub>2</sub>), -0.19 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>NaSiS<sub>2</sub>: 557.1094; encontrado: 557.1093.

**(E)-5,5-bis(fenilsulfonil)oct-2-en-7-inil-carbonato de metilo (43r)**

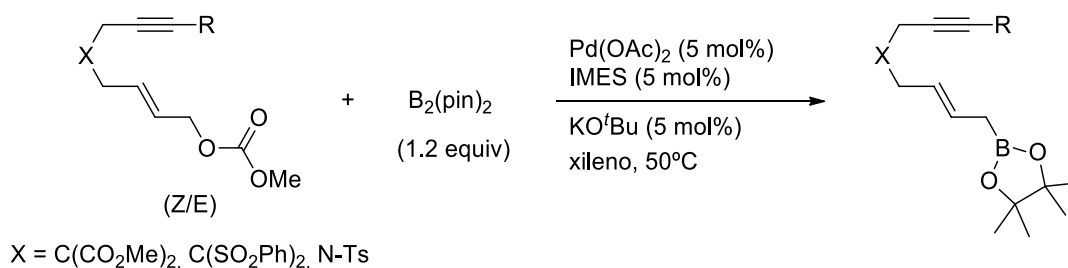


A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.2 equiv) en DMF anhidra bajo argón y enfriada a 0 °C se le añade lentamente una disolución del **(E)-5,5-bis(fenilsulfonil)pent-2-en-1-il carbonato de metilo** (500 mg, 1.18 mmol) en DMF anhidra bajo argón y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Seguidamente, se añade poco a poco el **bromuro propargílico** (154 mg, 1.29 mmol) y se agita la mezcla a 70 °C durante monitorizando el proceso por TLC. Tras 15 horas de

reacción, se añade  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , se extrae la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y el combinado de las fases orgánicas resultantes se lava con  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla hexano/ $\text{EtOAc}$  4:1 para dar lugar al producto **43r** como un aceite incoloro y con un rendimiento del 59% (462 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (dd,  $J = 5.3, 3.3$  Hz, 4H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 4H), 6.05 (dt,  $J = 13.9, 6.9$  Hz, 1H), 5.88-5.75 (m, 1H), 4.63 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.16 (t,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 3.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.07 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  155.70 (C), 136.57 (C), 135.05 (CH), 131.74 (CH), 130.10 (CH), 128.82 (CH), 127.01 (CH), 88.67 (C), 75.77 (C), 74.67 (CH), 67.81 ( $\text{CH}_2$ ), 54.99 ( $\text{CH}_3$ ), 32.24 ( $\text{CH}_2$ ), 21.06 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MNa}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{NaS}_2$ : 485.0699; encontrado: 485.0736.

#### 6.1.6. Procedimiento general para la síntesis de alilboronatos mediante reacciones de acoplamiento de Miyaura.



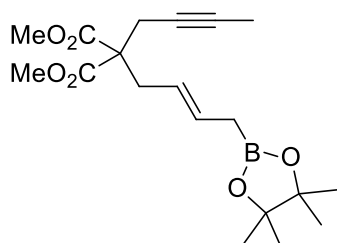
Esquema 188

Se prepara el sistema catalítico mediante la adición de una disolución de IMES (5 mol%) y  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (5 mol%) en 0.5 mL de xileno anhidro (agitada a temperatura ambiente durante 10 min) a una disolución de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) en 0.25 mL de xileno anhidro bajo argón y se agita durante 15 minutos a 50 °C. A esta mezcla se le añade posteriormente una disolución del carbonato alílico correspondiente (1 equiv) junto con bis(pinacolato)diboro (1.2 equiv) en 0.6 mL de xileno y la mezcla se mantiene bajo agitación a 50 °C monitorizado el proceso por TLC. Finalizada la reacción, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de

reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O para obtener así el producto de reacción deseado.

#### 6.1.7. Datos experimentales de los alilboronatos procedentes de la reacción de acoplamiento de Miyaura

##### (E)-2-(But-2-inil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (**44ab**)

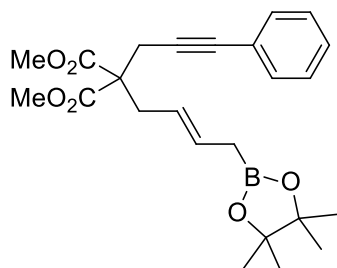


El compuesto **44ab** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos* (Esquema 188, sección 6.1.6, pág. 294), utilizando para ello (300 mg, 0.99 mmol) de compuesto **43a** tras 15 minutos de reacción a 50 °C, usando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 5:1

como un aceite incoloro con un rendimiento del 54% (196 mg). Cuando la reacción se lleva a cabo empleando el compuesto **43b** (100 mg, 0.32 mmol) tras 15 minutos de reacción a 50 °C, el producto de reacción **44ab** se obtuvo con un rendimiento del 71% (83 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.57 (dt, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 5.16 (dt, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 6H), 2.68 (dd, *J* = 5.0, 2.2 Hz, 4H), 1.71 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.21 (s, 12H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 170.81 (C), 130.83 (CH), 123.41 (CH), 83.63 (CH), 83.37 (CH), 78.73 (CH), 73.67 (CH), 57.72 (CH), 52.65 (CH<sub>3</sub>), 35.65 (CH<sub>2</sub>), 25.17 (CH<sub>3</sub>), 24.91 (CH<sub>3</sub>), 23.00 (CH<sub>2</sub>), 3.61 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>Na: 277.1046; encontrado: 277.1053.

##### (E)-2-(3-Fenilprop-2-inil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (**44cd**)

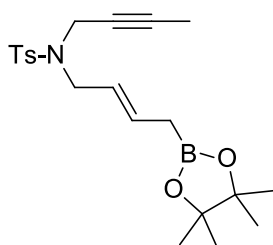


El compuesto **44cd** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos* (Esquema 188, sección 6.1.6, pág. 294), utilizando para ello (50 mg, 0.17 mmol) de compuesto **43c** tras 15 minutos de reacción a 50 °C, usando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 5:1 como un

aceite incoloro con un rendimiento del 30% (20 mg). Cuando la reacción se lleva a cabo empleando el compuesto **43d** (300 mg, 0.80 mmol) tras 15 minutos de reacción a 50 °C, el producto de reacción **44cd** se obtuvo con un rendimiento del 47% (164 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27 (ddd,  $J = 7.2, 5.0, 3.4$  Hz, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 5.57 (dt,  $J = 15.0, 7.5$  Hz, 1H), 5.16 (dt,  $J = 15.0, 4.4$  Hz, 1H), 3.66 (s,  $J = 3.6$  Hz, 6H), 2.91 (s, 2H), 2.71 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.57 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.14 (s, 12H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.64 (C), 131.82 (CH), 131.21 (CH), 128.30 (CH), 128.01 (CH), 123.52 (C), 123.24 (CH), 84.73 (C), 83.53 (C), 83.39 (C), 57.77 (C), 52.78 ( $\text{CH}_3$ ), 35.86 ( $\text{CH}_2$ ), 24.91 ( $\text{CH}_3$ ), 23.61 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MNa}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BO}_6\text{Na}$ : 449.2105; encontrado: 449.2091.

**(*E*)-*N*-(But-2-in-1-il)-4-metil-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)bencenosulfonamida (44ef)**

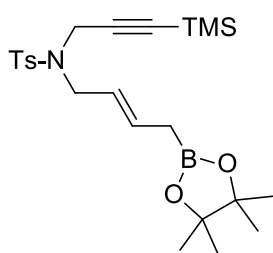


El compuesto **44ef** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos* (**Esquema 188, sección 6.1.6**, pág. 294), utilizando para ello (50 mg, 0.14 mmol) de compuesto **43e** tras 15 minutos de reacción a 50 °C, usando como eluyente una mezcla de hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  5:1 como un aceite incoloro con un

rendimiento del 78% (44.7 mg). Cuando la reacción se lleva a cabo empleando el compuesto **43i** (*Z/E* 1:1.4) (100 mg, 0.28 mmol) tras 15 minutos de reacción a 50 °C, el producto de reacción **44ef** se obtuvo con un rendimiento del 63% (72.3 mg).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.64 (dt,  $J = 15.1, 7.5$  Hz, 1H), 5.31 – 5.14 (m, 1H), 3.92 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 3.63 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.59 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.44 (t,  $J = 2.1$  Hz, 3H), 1.14 (s, 12H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  143.14 (C), 136.53 (C), 132.28 (CH), 129.27 (CH), 128.06 (CH), 123.91 (CH), 83.52 (C), 83.30 (C), 81.31 (C), 72.04 (C), 48.62 ( $\text{CH}_2$ ), 35.92 ( $\text{CH}_2$ ), 24.90 ( $\text{CH}_3$ ), 24.70 ( $\text{CH}_3$ ), 21.62 ( $\text{CH}_3$ ), 3.36 ( $\text{CH}_3$ ). (Se detectó una cantidad mínima de pinacol por RMN). HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ : 294.1158; encontrado: 294.1175.

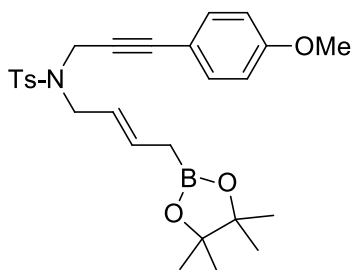
**(E)-4-Metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)-N-(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)bencenosulfonamida (44gh)**



El compuesto **44gh** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos* ((Esquema 188, sección 6.1.6, pág. 294), utilizando para ello (50 mg, 0.13 mmol) de compuesto **43g** tras 15 minutos de reacción a 50 °C, usando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 5:1 como un aceite incoloro con un rendimiento del 69% (41 mg). Cuando la reacción se lleva a cabo empleando el compuesto **43h** (Z/E 0.4:1) (100 mg, 0.25 mmol) tras 15 minutos de reacción a 50 °C, el producto de reacción **44gh** se obtuvo con un rendimiento del 67% (39 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 12.0, 6.5 Hz, 2H), 5.83-5.67 (m, 1H), 5.34 (dt, *J* = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 4.10 (s, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.24 (s, *J* = 3.6 Hz, 12H), -0.00 (s, *J* = 2.9 Hz, 9H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 143.27 (C), 136.38 (C), 132.62 (CH), 129.54 (CH), 127.97 (CH), 123.65 (CH), 98.34 (C), 90.69 (C), 83.50 (C), 48.56 (CH<sub>2</sub>), 36.43 (CH<sub>2</sub>), 24.90 (CH<sub>3</sub>), 21.63 (CH<sub>3</sub>), -0.23 (CH<sub>3</sub>). (Se detectó una cantidad mínima de pinacol por RMN). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>BNO<sub>4</sub>SSiNa: 484.1784; encontrado: 484.1785.

**(E)-N-(3-(4-Metoxifenil)prop-2-inil)-4-metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)bencenosulfonamida (44i)**

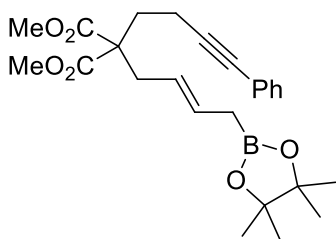


El compuesto **44i** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos* (Esquema 188, sección 6.1.6, pág. 294), utilizando para ello (100 mg, 0.22 mmol) de compuesto **43i** tras 15 minutos de reacción a 50 °C, usando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 6:1 como un aceite incoloro con un rendimiento del 72% (80 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.26-7.12 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.78-5.64 (m, 1H), 5.37-5.24 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.76-3.67 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.16 (s, *J* = 5.5 Hz, 12H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 159.69 (C), 143.31 (C), 136.36 (C), 133.10 (CH), 132.64 (CH), 129.52

(CH), 128.00 (CH), 123.75 (CH), 114.69 (C), 113.82 (CH), 85.48 (C), 83.52 (C), 80.66 (C), 55.42 (CH<sub>3</sub>), 48.85 (CH<sub>2</sub>), 36.40 (CH<sub>2</sub>), 24.90 (CH<sub>3</sub>), 21.57 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>BNO<sub>5</sub>S: 496.2323; encontrado: 496.2336.

**(E)-2-(But-2-enil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (44j)**

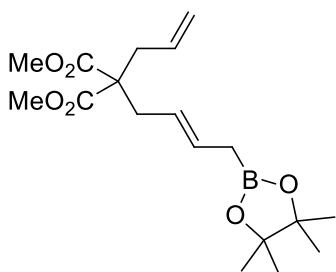


El compuesto **44j** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos* (**Esquema 188, sección 6.1.6**, pág. 294), utilizando para ello (100 mg, 0.26 mmol) de compuesto **43j** tras 15 minutos de reacción a 50 °C, usando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 10:1 como un

aceite incoloro con un rendimiento del 37% (42 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 5.76-5.55 (m, 1H), 5.31-5.17 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.31-2.20 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 3.5 Hz, 12H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 171.61 (C), 171.51 (CH), 131.65 (CH), 130.75 (CH), 128.29 (CH), 127.74 (CH), 123.90 (C), 123.42 (CH), 122.26 (CH), 89.08 (C), 83.38 (C), 81.00 (C), 57.43 (C), 52.62 (CH<sub>3</sub>), 52.56 (CH<sub>3</sub>), 36.36 (CH<sub>2</sub>), 31.62 (CH<sub>2</sub>), 24.89 (CH<sub>3</sub>), 24.70 (CH<sub>3</sub>), 14.93 (CH<sub>2</sub>). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BO<sub>6</sub>Na: 463.2262; encontrado: 463.2249.

**(E)-2-Alil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (44k)**



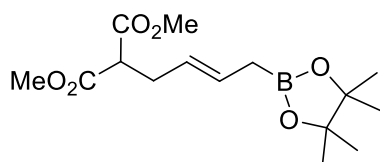
El compuesto **44k** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos* (**Esquema 188, sección 6.1.6**, pág. 294), utilizando para ello (150 mg, 0.55 mmol) de compuesto **43k** tras 15 minutos de reacción a 50 °C, usando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 5:1 como un

aceite incoloro con un rendimiento del 70% (135 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.70-5.47 (m, 2H), 5.24-5.00 (m, 3H), 3.68 (s, *J* = 6.9 Hz, 6H), 2.58 (dd, *J* = 11.9, 7.5 Hz, 4H), 1.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.22 (s, *J* = 4.1 Hz, 12H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 171.47 (C), 132.67 (CH), 130.61 (CH), 123.55 (CH), 119.07

(CH<sub>2</sub>), 83.34 (C), 58.03 (C), 52.38 (CH<sub>3</sub>), 36.82 (CH<sub>2</sub>), 35.93 (CH<sub>2</sub>), 24.90 (CH<sub>3</sub>). (Se detectó una cantidad mínima de pinacol por RMN). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>BO<sub>6</sub>: 353.2129; encontrado: 353.2146.

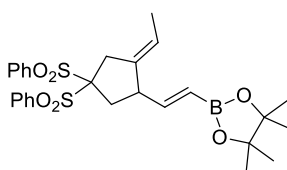
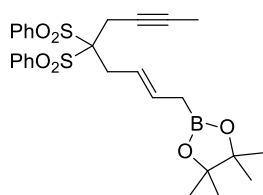
**(E)-2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (44l)**



El compuesto **44l** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos* (**Esquema 188, sección 6.1.6**, pág. 294), utilizando para ello (448 mg, 1.72 mmol) de compuesto **43l** tras 15 minutos de reacción a 50 °C, usando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 5:1 como un aceite incoloro con un rendimiento del 59% (316 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.55 (dt, *J* = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 5.30 (dt, *J* = 15.1, 6.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (s, 12H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 169.55 (C), 128.97 (CH), 125.61 (CH), 83.32 (C), 52.48 (CH), 52.21 (CH<sub>3</sub>), 32.16 (CH<sub>2</sub>), 24.86 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>BO<sub>6</sub>: 313.1816; encontrado: 313.1827.

**(E)-2-(5,5-Bis(fenilsulfonil)non-2-en-7-inil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (44p) y 2-((E)-2-((E)-2-Etililiden-4,4-bis(fenilsulfonil)ciclopentil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (45p)**



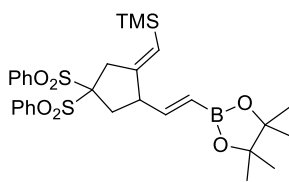
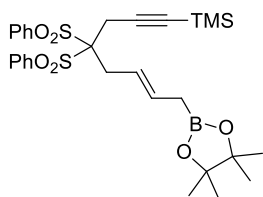
**44p:45p (1:0.4) 31%**

La mezcla de compuestos **44p** y **45p** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos* (**Esquema 188, sección 6.1.6**, pág. 294), utilizando para ello (100 mg, 0.26 mmol) de compuesto **43p** tras 15 minutos de reacción a 50 °C, usando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 10:1 como un aceite incoloro con un rendimiento del 31% (42 mg).

**44p:** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09-7.99 (m, 4H), 7.58 (q, *J* = 7.3 Hz, 6H), 5.77-5.52 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.98 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.58-1.52 (m, 5H), 1.24 (s, 12H).

**45p:**  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15-8.09 (m, 4H), 7.76-7.64 (m, 6H), 6.29 (dd,  $J = 17.8$ , 8.0 Hz, 1H), 5.50-5.34 (m, 1H), 5.20 (dd,  $J = 6.9$ , 2.5 Hz, 1H), 3.36 (d,  $J = 17.0$  Hz, 2H), 2.59 (ddd,  $J = 25.8$ , 14.8, 9.3 Hz, 2H), 1.65 (t,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.26 (s, 12H).

**(E)-(4,4-Bis(fenilsulfonil)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oct-6-en-1-inil)trimetilsilano (44q) y ((E)-(4,4-Bis(fenilsulfonil)-2-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)ciclopentiliden)metil)trimetilsilano (45q)**



R = TMS, 44q:45q (1:0.3) 34%

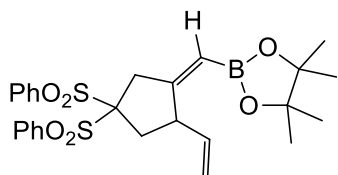
La mezcla de compuestos **44q** y **45q** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos* (**Esquema 188**, sección 6.1.6, pág. 294), utilizando para ello (100 mg,

0.19 mmol) de compuesto **43q** tras 15 minutos de reacción a 50 °C, usando como eluyente una mezcla de hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1 como un aceite incoloro con un rendimiento del 34% (38 mg).

**44q:**  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 7.64-7.51 (m, 6H), 5.80-5.54 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.02 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.74 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.26 (s, 12H), 0.12 (s, 9H).

**45q:**  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 7.71 (dd,  $J = 15.1$ , 7.6 Hz, 6H), 6.30 (dd,  $J = 17.8$ , 8.0 Hz, 1H), 5.43 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 3.50-3.35 (m, 2H), 2.67-2.46 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 1H), 1.29 (s, 12H), 0.09 (s, 9H).

**(Z)-2-((4,4-Bis(fenilsulfonil)-2-vinilciclopentiliden)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (46)**



El compuesto **46** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos* (**Esquema 188**, sección 6.1.6, pág. 294), utilizando para ello (100 mg, 0.22 mmol) de compuesto **43r** tras 20 minutos de reacción a 50 °C, usando como eluyente una mezcla de hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  5:1 como un aceite incoloro con un rendimiento del 29% (33 mg).

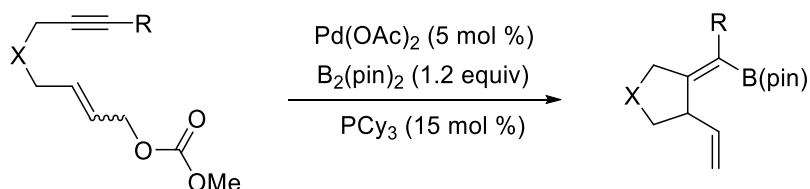


$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12-8.06 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.57 (dt,  $J = 15.3, 7.9$  Hz, 4H), 5.85 (ddd,  $J = 17.4, 10.1, 7.4$  Hz, 1H), 5.14-5.03 (m, 2H), 4.96 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.79 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 2.97 (dd,  $J = 16.2, 8.9$  Hz, 1H), 2.84 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J = 15.9, 5.4$  Hz, 1H), 1.22 (s, 12H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  163.14 (C), 140.04 (C), 134.79 (CH), 134.72 (CH), 131.33 (CH), 128.99 (CH), 128.89 ( $\text{CH}_2$ ), 114.35 (C), 83.20 (C), 46.01 (CH), 36.66 ( $\text{CH}_2$ ), 29.85 ( $\text{CH}_2$ ), 25.07 ( $\text{CH}_3$ ), 24.98 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{M}-\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{BO}_6\text{S}_2$ : 515.1727; encontrado: 515.1721.

## 6.2. Reacciones de formación de alquenilboronatos por ciclación borilativa de alilcarbonatos catalizada por Pd.

### 6.2.1. Procedimiento general para las reacciones de ciclación borilativa de alilcarbonatos catalizada por Pd.

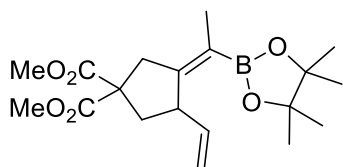


Esquema 189

En un tubo de carrusel se prepara una disolución del alilcarbonato (1 equiv) junto con bis(pinacolato)diboro (1.2 equiv) en 1,4-dioxano o xileno anhidro (el disolvente será especificado en cada caso) bajo argón. A continuación se añade gota a gota una disolución de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%) y  $\text{P}(\text{Cy})_3$  (5 mol %) en 0.6 mL del disolvente correspondiente bajo argón. La mezcla se agita a la temperatura de reacción indicada para cada compuesto y se monitoriza el proceso por TLC. Finalizada la reacción, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$  o hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  (el eluyente empleado será indicado en cada caso) para obtener así el producto de reacción deseado.

### 6.2.2. Datos experimentales de los alquenilboronatos sintetizados por ciclación borilativa de alilcarbonatos

**(E)-3-(1-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etiliden)-4-vinilciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (51ab)**

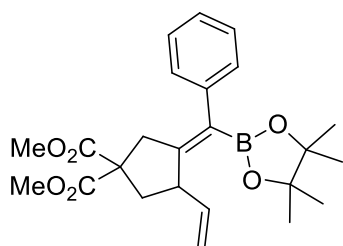


El compuesto **51ab** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa de alilcarbonatos (Esquema 189, sección 6.2.1*, pág. 301), utilizando para ello (68 mg,

0.23 mmol) de compuesto **43a** tras 8 horas de reacción a 80 °C en 1.5 mL de 1,4-dioxano anhidro, usando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 10:1 como un aceite incoloro con un rendimiento del 60% (60 mg). Cuando la reacción se lleva a cabo empleando el compuesto **43b** (100 mg, 0.32 mmol) tras 2.5 horas a 110 °C en 1.5 mL de 1,4-dioxano anhidro, el producto de reacción **51ab** se obtuvo con un rendimiento del 71% (82.4 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.79-5.64 (m, 1H), 4.95-4.84 (m, 2H), 3.87 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.29-3.11 (m, 1H), 2.84 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 13.3, 8.4 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 13.4, 2.9 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 12H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.68 (C), 172.44 (C), 156.33 (C), 141.49 (CH), 113.56 (CH<sub>2</sub>), 83.02 (C), 58.60 (C), 52.92 (CH<sub>3</sub>), 52.76 (CH<sub>3</sub>), 46.32 (CH), 39.70 (CH<sub>2</sub>), 39.25 (CH<sub>2</sub>), 25.07 (CH<sub>3</sub>), 24.94 (CH<sub>3</sub>), 17.64 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>BO<sub>6</sub>Na: 387.1949; encontrado: 387.1966.

**(E)-3-(Fenil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)-4-vinilciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (51cd)**

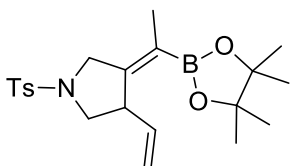


El compuesto **51cd** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa de (Esquema 189, sección 6.2.1*, pág. 301), utilizando para ello (150 mg, 0.40 mmol) de compuesto **43c** tras 8 horas de reacción a 50 °C en 1.5 mL de xileno anhidro, usando como eluyente una mezcla

de hexano/Et<sub>2</sub>O 6:1 como un aceite incoloro con un rendimiento del 26% (25 mg). Cuando la reacción se lleva a cabo empleando el compuesto **43d** (112 mg, 0.30 mmol) y 1.5 mL de xileno bajo las mismas condiciones de reacción, el producto **51cd** se obtuvo con un rendimiento del 18% (23 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (dd,  $J = 11.9, 4.3$  Hz, 2H), 7.18 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 5.96-5.77 (m, 1H), 5.17-5.04 (m, 1H), 5.00 (dd,  $J = 10.2, 1.4$  Hz, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.14 (dd,  $J = 17.4, 1.2$  Hz, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.30 (dd,  $J = 13.4, 4.8$  Hz, 1H), 1.21 (d,  $J = 4.5$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  172.28 (C), 172.21 (C), 157.33 (C), 142.71 (C), 141.32 (CH), 128.69 (CH), 128.08 (CH), 125.94 (CH), 114.16 ( $\text{CH}_2$ ), 83.38 (C), 58.73 (C), 52.84 ( $\text{CH}_3$ ), 52.81 ( $\text{CH}_3$ ), 46.14 (CH), 40.20 ( $\text{CH}_2$ ), 39.36 ( $\text{CH}_2$ ), 25.05 ( $\text{CH}_3$ ), 24.85 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{BO}_6$ : 427.2286; encontrado: 427.2308.

**(Z)-3-(1-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etiliden)-1-tosil-4-vinilpirrolidina (51ef)**

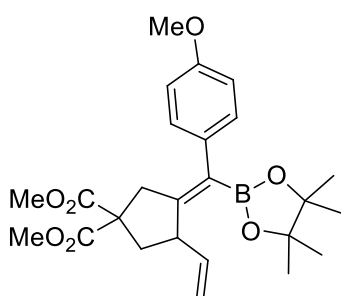


El compuesto **51ef** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa de alilcarbonatos (Esquema 189, sección 6.2.1*, pág. 301), utilizando para ello (50 mg, 0.14 mmol) de compuesto **43e** tras 12 horas de reacción a 50 °C en

1.5 mL de xileno anhidro, usando como eluyente una mezcla de hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  6:1 como un aceite incoloro con un rendimiento del 71% (41 mg). Cuando la reacción se lleva a cabo empleando el compuesto **43f** (Z/E 1:1.4) (33 mg, 0.094 mmol) y 1.5 mL de xileno anhidro bajo las mismas condiciones de reacción, el producto **51ef** se obtuvo con un rendimiento del 61% (34.5 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.79 (ddd,  $J = 17.0, 10.2, 6.7$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.94 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.01 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 3.87 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.55 (t,  $J = 12.9$  Hz, 2H), 3.03 (dd,  $J = 9.1, 6.3$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.20 (s, 12H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  152.67 (C), 143.68 (C), 138.91 (CH), 132.61 (C), 129.73 (CH), 128.01 (CH), 114.25 ( $\text{CH}_2$ ), 83.36 (C), 53.30 ( $\text{CH}_2$ ), 50.81 ( $\text{CH}_2$ ), 45.94 (CH), 24.97 ( $\text{CH}_3$ ), 21.64 ( $\text{CH}_3$ ), 17.20 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{BNO}_5\text{S}$ : 404.2061; encontrado: 404.2076.

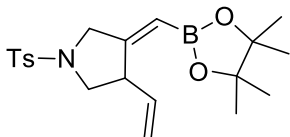
**(E)-((4-Metoxifenil)(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)-4-vinilciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (51mn)**



El compuesto **51mn** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa de alilcarbonatos (Esquema 189, sección 6.2.1, pág. 301)*, utilizando para ello (100 mg, 0.32 mmol) de compuesto **43m** tras 12 horas de reacción a 50 °C en 1.5 mL de 1,4-dioxano anhidro, usando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 10:1 como un sólido blanco con un rendimiento del 68% (79 mg). Cuando la reacción se lleva a cabo empleando el compuesto **43n** (150 mg, 0.37 mmol) y 1.5 mL de xileno bajo las mismas condiciones de reacción, el producto **51mn** se obtuvo con un rendimiento del 37% (63 mg). La configuración del doble enlace se determinó de forma inequívoca mediante un análisis por difracción de rayos-X de un monocristal obtenido por evaporación lenta en hexano.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.94-5.76 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.16 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.28 (dd, *J* = 13.4, 4.7 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 3.5 Hz, 12H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.31 (C), 172.22 (C), 157.78 (C), 156.80 (C), 141.36 (CH), 134.97 (C), 129.79 (CH), 114.09 (CH<sub>2</sub>), 113.48 (CH), 83.33 (C), 58.72 (C), 55.26 (CH<sub>3</sub>), 52.82 (CH<sub>3</sub>), 46.13 (CH), 40.21 (CH<sub>2</sub>), 39.30 (CH<sub>2</sub>), 25.05 (CH<sub>3</sub>), 24.85 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BO<sub>7</sub>Na: 479.2211; encontrado: 479.2224.

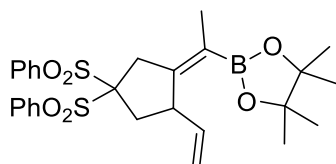
**(E)-3-((4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)-1-tosil-4-vinilpirrolidina (51o)**



El compuesto **51o** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos (Esquema 189, sección 6.2.1, pág. 301)*, utilizando para ello (100 mg, 0.31 mmol) de compuesto **43o** tras 8 horas de reacción a 50 °C en 1.5 mL de xileno anhidro, usando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 10:1 como un aceite incoloro con un rendimiento del 53% (64.2 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 5.77 (ddd,  $J$  = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.12 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 4.08 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 3.83 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 3.62 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 1H), 3.52 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J$  = 9.3, 6.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.21 (s, 12H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  161.23 (C), 143.77 (C), 137.97 (CH), 132.83 (C), 129.79 (CH), 128.01 (CH), 114.98 ( $\text{CH}_2$ ), 83.37 (C), 53.39 ( $\text{CH}_2$ ), 53.33 ( $\text{CH}_2$ ), 46.27 (CH), 25.02 ( $\text{CH}_3$ ), 24.93 ( $\text{CH}_3$ ), 21.68 ( $\text{CH}_3$ ). (Se detectó una cantidad mínima de pinacol por RMN). HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BNO}_4\text{S}$ : 390.1904; encontrado: 390.1923.

**(*E*)-2-(1-(4,4-Bis(fenilsulfonil)-2-vinilciclopentiliden)etil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (51p)**

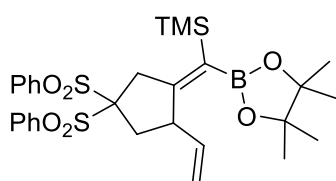


El compuesto **51p** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa de alilcarbonatos (Esquema 189, sección 6.2.1, pág. 301)*, utilizando para ello (50 mg, 0.11 mmol) de compuesto **43p** tras 8 horas de reacción a 50

$^{\circ}\text{C}$  en 1.5 mL de xileno anhidro, usando como eluyente una mezcla de hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  6:1 como un sólido blanco con un rendimiento del 65% (36 mg). Cuando la reacción se lleva a cabo empleando un 15 mol% de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y 1.2 mL de 1,4-dioxano, el compuesto **51p** se aisló con un 73% de rendimiento (57 mg). La configuración del doble enlace se determinó de forma inequívoca mediante un análisis por difracción de rayos-X de un monocristal obtenido por evaporación lenta en hexano.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (t,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 7.91 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.72 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.61 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 7.50 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 5.76 (ddd,  $J$  = 17.3, 10.1, 7.5 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 4.88 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.36 (d,  $J$  = 18.3 Hz, 1H), 3.14 (d,  $J$  = 18.2 Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J$  = 16.0, 9.4 Hz, 1H), 2.69 (dd,  $J$  = 16.0, 5.5 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.18 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 12H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  154.15 (C), 141.37 (CH), 137.65 (C), 136.64 (C), 134.65 (CH), 131.31 (CH), 131.02 (CH), 128.94 (CH), 128.87 (CH), 113.71 ( $\text{CH}_2$ ), 92.85 (C), 83.18 (C), 46.25 (CH), 36.65 ( $\text{CH}_2$ ), 36.56 ( $\text{CH}_2$ ), 25.19 ( $\text{CH}_3$ ), 24.91 ( $\text{CH}_3$ ), 18.38 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{BO}_6\text{S}_2$ : 529.1184; encontrado: 529.1882.

**(E)-((4,4-Bis(fenilsulfonil)-2-vinilciclopentiliden)(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)trimetilsilano (51q)**



El compuesto **51q** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa de (Esquema 189, sección 6.2.1, pág. 301)*, utilizando para ello (100 mg, 0.19 mmol) de compuesto **43q** tras 40 minutos de reacción a 130 °C en

2 mL de xileno anhidro, usando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 6:1 como un aceite incoloro con un rendimiento del 56% (61 mg).

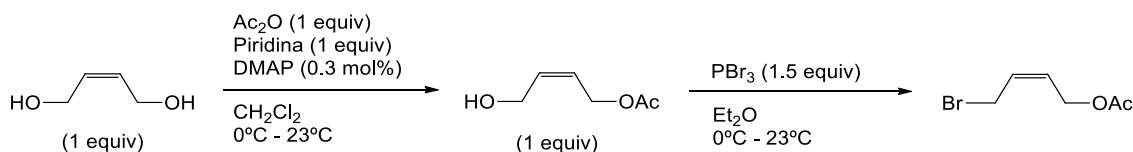
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 – 8.00 (m, 4H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 4H), 5.78 (ddd, *J* = 17.3, 10.1, 7.4 Hz, 1H), 5.09-4.99 (m, 2H), 3.62 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 18.5, 2.1 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 15.4, 9.1 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 15.5, 7.9 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 1.4 Hz, 12H), 0.15 (s, *J* = 3.2 Hz, 9H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 163.14 (C), 140.35 (CH), 137.13 (C), 136.43 (C), 134.72 (CH), 134.68 (CH), 131.37 (CH), 131.33 (CH), 128.98 (CH), 128.82 (CH), 116.49 (CH<sub>2</sub>), 92.79 (C), 83.23 (C), 49.82 (CH), 40.10 (CH<sub>2</sub>), 36.91 (CH<sub>2</sub>), 25.88 (CH<sub>3</sub>), 25.40 (CH<sub>3</sub>), 0.83 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>BO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>SiNa: 527.1166; encontrado: 527.1481.

## 7. Nuevas aproximaciones sintéticas para la formación de especies boriladas a partir del empleo de acetatos y carbonatos alílicos

### 7.1. Síntesis de alilboronatos a partir de acetatos alílicos.

#### Acetato de (Z)-4-bromobut-2-enilo

El **acetato de (Z)-4-bromobut-2-enilo** se preparó a partir del **(Z)-but-2-en-1,4-diol** mediante una reacción de acetilación y posterior bromación, como se muestra en el siguiente esquema y se detalla a continuación:



**Esquema 190**

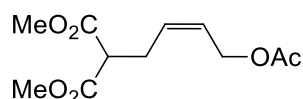
Se prepara una disolución de (Z)-but-2-en-1,4-diol (3.7 mL, 45.4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.02 g, 0.16 mmol) en 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro bajo argón y se

enfria a 0 °C. Seguidamente se añade piridina (3.6 mL, 45.4 mmol) y a continuación, muy lentamente, se añade anhídrido acético (4.3 mL, 45.4 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez finalizada la reacción, se añade HCl acuoso al 10% hasta pH ácido. Se extrae la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) y el combinado de las fases orgánicas resultantes se lava con HCl acuoso al 10% (5 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc (2:1), lo que proporciona el **acetato de (Z)-4-hidroxi-2-enilo** con un rendimiento del 32% (1.92 g). Para la reacción de bromación, se prepara una disolución del acetato de (Z)-4-hidroxi-2-butenilo (1.92 g, 14.75 mmol) en 15 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro bajo argón y se enfria a 0 °C. Posteriormente, se añade lentamente el PBr<sub>3</sub> (2.1 mL, 22.13 mmol) y se mantiene la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Por último, se añade una disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 5% a 0°C hasta que cesa el burbujeo y a continuación se añaden 15 mL de Et<sub>2</sub>O y se lava la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> al 5% (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida hasta sequedad para dar el **acetato de (Z)-4-bromobut-2-enilo**<sup>438</sup> como un aceite incoloro con un rendimiento del 88% (2.5 g).

**Acetato de (Z)-4-hidroxi-2-enilo:** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.91-5.79 (m, 1H), 5.63 (ddd, J = 11.1, 10.4, 7.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.79 (s, 1H).

**Acetato de (Z)-4-bromobut-2-enilo:** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.94 (dt, J = 10.7 Hz, 8.3 Hz, 1.3 Hz, 1H), 5.69 (dt, J = 10.7 Hz, 6.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 6.8 Hz, 1.3 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H).

#### **(Z)-2-(4-Acetoxibut-2-enil)malonato de dimetilo (54)**



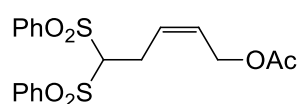
Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 709 mg, 17.72 mmol) en 30 mL de THF anhidro bajo argón y se enfria a 0 °C. A continuación se añade muy lentamente una disolución de malonato

<sup>438</sup> Kabbaj, Y.; Lazrek, H. B.; Barascut, J. L.; Imbach, J. L. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2005**, *24*, 161-172.

de dimetilo (1.7 mL, 14.76 mmol) en 15 mL de THF anhidro, y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade una disolución de acetato de (Z)-4-bromo-2-butenilo (3.42 g, 17.72 mmol) en 5 mL de THF anhidro y la mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente. La reacción se monitoriza mediante TLC hasta que se consume totalmente el producto de partida. Una vez finalizada la reacción, se elimina la mayor parte del disolvente a presión reducida y se diluye el crudo añadiendo 30 mL de H<sub>2</sub>O y 20 mL de Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se separa y se extrae varias veces con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). La combinación de las fases orgánicas se lava dos veces con H<sub>2</sub>O, se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna (usando como eluyente hexano/EtOAc 6:1 lo que proporciona el **(Z)-2-(4-acetoxi-2-butenil)malonato de dimetilo** como un aceite incoloro con un rendimiento del 45% (1.72 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.71-5.51 (m, 2H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.50-3.37 (m, 1H), 2.71 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 170.84 (C), 169.11 (C), 129.67 (CH), 126.88 (CH), 60.08 (CH<sub>2</sub>), 52.66 (CH<sub>3</sub>), 51.35 (CH), 27.00 (CH<sub>3</sub>), 20.97 (CH<sub>2</sub>).

#### Acetato de (Z)-5,5-bis(fenilsulfonil)pent-2-enilo (55)



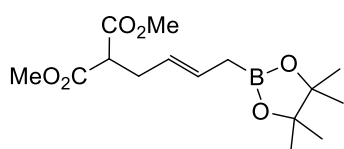
Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 400 mg, 9.99 mmol) en 30 mL de DMF anhidra bajo argón y se enfría a 0 °C. A continuación, se añade muy lentamente una disolución de bis(fenilsulfonil)metano (2.69 g, 9.08 mmol) en 10 mL de DMF anhidra, y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade una disolución de **acetato de (Z)-4-bromobut-2-enilo** (1.90 g, 9.99 mmol) en 5 mL de DMF anhidra y la mezcla se mantiene bajo agitación a 50 °C. La reacción se monitoriza por TLC hasta que se consume totalmente el producto de partida. Una vez finalizada la reacción, se elimina la mayor parte del disolvente a presión reducida y se diluye el crudo añadiendo 30 mL de H<sub>2</sub>O y 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase acuosa se separa y se extrae varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). La combinación de las fases orgánicas se lava dos veces con H<sub>2</sub>O, se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo se purifica mediante cromatografía



en columna (usando como eluyente hexano/EtOAc 6:1 lo que proporciona el **acetato de (Z)-5,5-bis(fenilsulfonil)pent-2-enilo** como un aceite incoloro con un rendimiento del 62% (2.29 g).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 – 7.92 (m, 4H), 7.76 – 7.65 (m, 2H), 7.65 – 7.51 (m, 4H), 5.78 – 5.53 (m, 2H), 4.65 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 4.49 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 3.00 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.77 (C), 137.92 (C), 134.81 (CH), 129.77 (CH), 129.28 (CH), 128.06 (CH), 127.59 (CH), 83.42 (CH), 59.90 ( $\text{CH}_2$ ), 24.02 ( $\text{CH}_3$ ), 21.03 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{M}-\text{Na}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{NaS}_2$ : 431.0573; encontrado: 431.0593.

**(E)-2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (44I)**



El compuesto **44I** se preparó mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Miyaura<sup>50a</sup> entre el acetato alílico **54** y bis(pinacolato)diboro según se indica a continuación. En un matraz de 25 mL se pesa  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (35.33 mg, 0.06 mmol) junto con bis(pinacolato)diboro (343.3 mg, 1.35 mmol) y se purga con argón. A continuación, se añade una disolución de **(Z)-2-(4-acetoxibut-2-enil)malonato de dimetilo** (300 mg, 1.23 mmol) en 6 mL de DMSO y la mezcla se mantiene bajo agitación a 80 °C durante 16 horas. Una vez finalizada la reacción, se elimina la mayor parte del disolvente a presión reducida y se diluye el crudo añadiendo 30 mL de benceno y se lava con disolución saturada de NaCl (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna (usando como eluyente hexano/EtOAc 6:1 lo que proporciona el producto **44I** como un aceite incoloro con un rendimiento del 50% (192 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.55 (dt,  $J$  = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 5.30 (dt,  $J$  = 15.1, 6.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.37 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 2.55 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.60 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (s, 12H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  169.55 (C), 128.97 (CH), 125.61 (CH),

<sup>50</sup> (a) Ishiyama, T.; Ahiko, T.-A.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6889-6892.

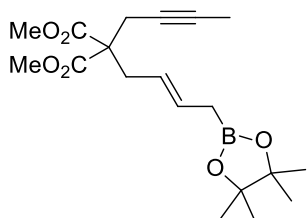
83.32 (C), 52.48 (CH), 52.21 (CH<sub>3</sub>), 32.16 (CH<sub>2</sub>), 24.86 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>BO<sub>6</sub>: 313.1816; encontrado: 313.1827.

## 7.2. Procedimiento general para la síntesis de alilboronatos por reacción de propargilación del compuesto (44I)

Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.2 equiv) en THF anhidro bajo argón y se enfría a 0 °C. Se añade muy lentamente una disolución de (E)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (**44I**) (1 equiv) en un pequeño volumen de THF anhidro y se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade una disolución del electrófilo (1 equiv) en un pequeño volumen del disolvente anhidro utilizado y la mezcla se agita a temperatura ambiente. La reacción se monitoriza por TLC hasta que se consume totalmente el producto de partida. Una vez finalizada la reacción, se elimina la mayor parte del disolvente a presión reducida y se diluye el crudo añadiendo H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se separa y se extrae varias veces con Et<sub>2</sub>O. La combinación de las fases orgánicas se lava dos veces con H<sub>2</sub>O, se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de hexano/EtOAc.

### 7.2.1. Datos experimentales de los alilboronatos (**44ab**, **51** y **55**)

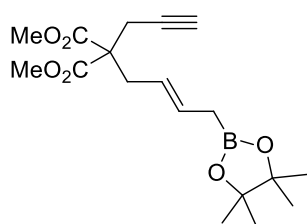
#### (E)-2-(But-2-inil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (**44ab**)



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos por reacción de propargilación* (sección 7.2., pág. 310), utilizando 5 mL de THF anhidro para (400 mg, 1.28 mmol) de (E)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (**44I**) y (170.4 mg, 1.28 mmol) de **1-bromobut-2-ino**. El compuesto **44ab** se obtuvo tras 12 horas de reacción a temperatura ambiente, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 6:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 60% (280 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.57 (dt,  $J = 15.0, 7.5$  Hz, 1H), 5.16 (dt,  $J = 15.0, 7.5$  Hz, 1H), 3.68 (s, 6H), 2.68 (dd,  $J = 5.0, 2.2$  Hz, 4H), 1.71 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 1.61 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.21 (s, 12H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.81 (C), 130.83 (CH), 123.41 (CH), 83.63 (CH), 83.37 (CH), 78.73 (CH), 73.67 (CH), 57.72 (CH), 52.65 ( $\text{CH}_3$ ), 35.65 ( $\text{CH}_2$ ), 25.17 ( $\text{CH}_3$ ), 24.91 ( $\text{CH}_3$ ), 23.00 ( $\text{CH}_2$ ), 3.61 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MNa}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$ : 277.1046; encontrado: 277.1053.

**(E)-2-(2-Propinil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-butenil)malonato de dimetilo (48)**

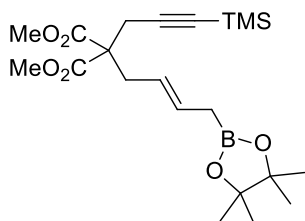


Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos por reacción de propargilación* (sección 7.2., pág. 310), utilizando 5 mL de THF anhidro para (244 mg, 0.78 mmol) de **(E)-2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-**

**dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (44I)** y (98 mg, 0.82 mmol) de **bromuro propargílico**. El compuesto **48** se obtuvo tras 12 horas de reacción a temperatura ambiente, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 6:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 52% (142 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.67-5.51 (m, 1H), 5.21-5.06 (m, 1H), 3.69 (s,  $J = 3.4$  Hz, 6H), 2.74 (d,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 2.70 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.96 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.60 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.20 (s,  $J = 5.8$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.37 (C), 131.26 (CH), 122.96 (CH), 83.32 (C), 79.14 (C), 71.29 (CH), 57.28 (C), 52.71 ( $\text{CH}_3$ ), 35.52 ( $\text{CH}_2$ ), 24.84 ( $\text{CH}_3$ ), 22.56 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BO}_6$ : 351.1973; encontrado: 351.1986.

**(E)-2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-butenil)-2-(3-(trimetilsilil)-2-propinil)malonato de dimetilo (55)**



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general de síntesis de alilboronatos por reacción de propargilación* (sección 7.2., pág. 310), utilizando 5 mL de THF anhidro para (400 mg, 1.28 mmol) de **(E)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de**

**dimetilo (44I)** y (245 mg, 1.28 mmol) de **(3-bromoprop-1-in-1-il)trimetilsilano**. El

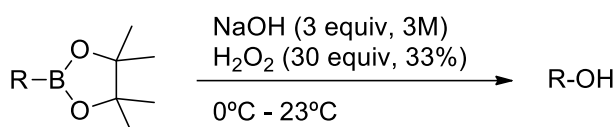
compuesto **55** se obtuvo tras 4 horas de reacción a temperatura ambiente, usando como eluyente una mezcla pentano/Et<sub>2</sub>O 6:1, como un aceite incoloro con un rendimiento del 75% (293 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ . 5.61 (dt, J = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 5.19 (dt, J = 14.8, 7.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.79 (s, 2H), 2.72 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (s, 12H), 0.13 (s, 9H). HRMS-ESI: [M-Na]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>SiNa: 335.1291; encontrado: 335.1279.

## 8. Funcionalización de alil- y alquenilboronatos

### 8.1. Procedimiento general para la oxidación de alil- y alquenilboronatos

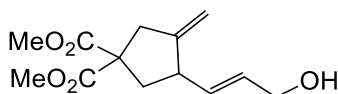
Se prepara una disolución del boronato (0.014 mmol, 1 equiv) en THF anhidro (5 mL) y se adicionan lentamente 0.14 mL de una disolución acuosa de NaOH (3M, 0.42 mmol, 3 equiv) a temperatura ambiente. A continuación, se enfría la mezcla a 0 °C y se añaden gota a gota 0.45 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 33% w/v (4.37 mmol, 30 equiv). La reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se añade H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción. La fase acuosa se separa y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de hexano/EtOAc.



Esquema 191

#### 8.1.1. Datos experimentales de los productos de reacciones de oxidación (36a-c,52)

##### (E)-3-(3-Hidroxiprop-1-enil)-4-metilenociclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (36a)

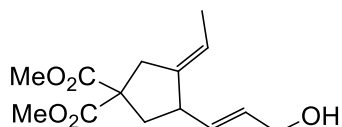


Este compuesto se preparó siguiendo el *procedimiento general de oxidación de boronatos* (sección 8.1, pág. 312), empleando el sustrato **32a** tras 1.5 horas de reacción a temperatura ambiente y usando

como eluyente, una mezcla hexano/EtOAc 2:1. El compuesto **36a** se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 90% (46 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.71 (dt,  $J = 15.8, 5.6$  Hz, 1H), 5.54 (dd,  $J = 15.3, 7.9$  Hz, 1H), 4.99 (q,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.81 (q,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.14 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.95 (ddd,  $J = 17.1, 4.6, 2.3$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 12.3, 8.4$  Hz, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  172.28 (C), 172.10 (C), 150.56 (C), 133.14 (CH), 131.05 (CH), 108.39 ( $\text{CH}_2$ ), 63.56 (C), 58.66 ( $\text{CH}_2$ ), 53.00 ( $\text{CH}_3$ ), 52.95 ( $\text{CH}_3$ ), 46.24 (CH), 40.61 ( $\text{CH}_2$ ), 40.48 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MNa}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$ : 277.1057; encontrado: 277.1053.

**(E)-3-Etilen-4-((E)-3-Hidroxiprop-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (36b)**

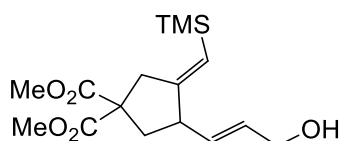


Este compuesto se preparó siguiendo el *procedimiento general de oxidación de boronatos* (sección 8.1, pág. 312), empleando el sustrato **32b** tras 1.5 horas de reacción a

temperatura ambiente y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 2:1. El compuesto **36b** se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 92% (35 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.67 (m, 1H), 5.47 (ddt,  $J = 15.3, 8.1, 1.2$  Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.12 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.13 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.54 (ddd,  $J = 12.8, 7.3, 1.5$  Hz, 1H), 1.94 (dd,  $J = 12.8, 11.3$  Hz, 1H), 1.60 (ddd,  $J = 6.7, 3.9, 1.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  172.44 (C), 172.35 (C), 141.38 (C), 133.72 (CH), 130.88 (CH), 118.28 (CH), 63.59 ( $\text{CH}_2$ ), 58.74 (C), 52.97 ( $\text{CH}_3$ ), 52.91 ( $\text{CH}_3$ ), 46.36 (CH), 40.74 ( $\text{CH}_2$ ), 36.98 ( $\text{CH}_2$ ), 14.73 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MNa}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ : 291.1213; encontrado: 291.1009.

**(E)-3-((E)-3-Hidroxiprop-1-enil)-4-((trimetilsilil)metilenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (36c)**



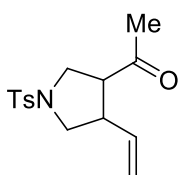
Este compuesto se preparó siguiendo el *procedimiento general de oxidación de boronatos* (sección 8.1, pág. 312), empleando el sustrato **32c** tras 1.5 horas de reacción a

temperatura ambiente y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 2:1. El compuesto **36c** se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 83% (38 mg).

Cuando se lleva a cabo el *procedimiento general* de ciclación borilativa (**sección 5.2.6**, pág. 268) al sustrato **31c** (6 horas a 70 °C) y a continuación, se evapora el disolvente y se aplica el *procedimiento general de oxidación de boronatos* al crudo de reacción (13.5 horas a temperatura ambiente), el producto **36c** se aisló con un rendimiento del 78% (33 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.68 (dt,  $J = 15.5, 5.9$  Hz, 1H), 5.49 (dd,  $J = 15.3, 9.0$  Hz, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 4.13 (dd,  $J = 5.6, 1.1$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.29 (dd,  $J = 16.3, 8.1$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 13.6, 8.0$  Hz, 1H), 2.12 (dd,  $J = 13.6, 6.5$  Hz, 1H), 1.73 – 1.35 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  172.43 (C), 172.1 (C), 149.66 (C), 134.38 (CH), 131.21 (CH), 120.62 (CH), 65.21 (C), 63.51 ( $\text{CH}_2$ ), 52.75 (CH), 52.67 ( $\text{CH}_3$ ), 51.48 ( $\text{CH}_3$ ), 39.12 ( $\text{CH}_2$ ), 19.70 ( $\text{CH}_2$ ), 1.07 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MNa}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{NaSi}$ : 349.1441; encontrado: 349.1455.

#### 1-(1-Tosil-4-vinilpirrolidin-3-il)etanona. (52)

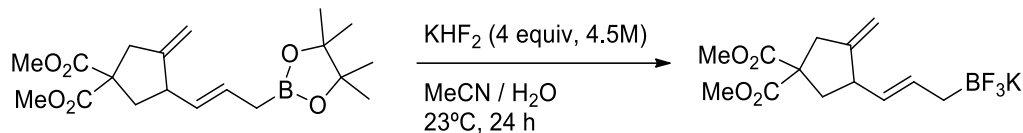


Este compuesto se preparó siguiendo el *procedimiento general* de oxidación de boronatos (**sección 8.1**, pág. 312), empleando el sustrato **51ef** (34 mg, 0.084 mmol) tras 8 horas de reacción a temperatura ambiente y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 8:1. El

compuesto **52** se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento del 41% (10 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 5.73-5.57 (m, 1H), 5.09 (dd,  $J = 13.8, 3.0$  Hz, 2H), 3.56 (dd,  $J = 10.0, 7.9$  Hz, 1H), 3.41 (ddd,  $J = 27.1, 10.1, 8.0$  Hz, 2H), 3.09 (dd,  $J = 9.9, 8.1$  Hz, 1H), 2.96-2.74 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  205.64 (C), 143.80 (C), 136.27 (CH), 133.38 (C), 129.79 (CH), 127.66 (CH), 117.88 ( $\text{CH}_2$ ), 56.03 (CH), 52.55 ( $\text{CH}_2$ ), 49.24 ( $\text{CH}_2$ ), 45.83 (CH), 30.06 ( $\text{CH}_3$ ), 21.56 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ : 294.1158; encontrado: 294.1157.

## 8.2. Formación de sales de trifluoroborato: datos experimentales para la síntesis del compuesto (E)-(3-(4,4-bis(metoxycarbonil)-2-metilenciclopentil)alil)trifluoroborato potásico (37)



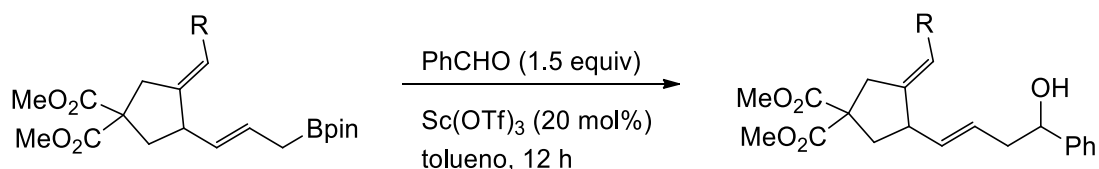
Esquema 192

A una disolución del alilboronato **32a** (195 mg, 1 equiv) en 3 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidro a temperatura ambiente, se añade lentamente, una disolución acuosa 4.5 M de KHF<sub>2</sub> (2 mL, 4.0 equiv). Tras 12 horas bajo agitación a temperatura ambiente, se elimina el disolvente y el crudo resultante se lava varias veces con acetona caliente y se filtra para eliminar las impurezas inorgánicas. Se elimina el disolvente del filtrado a presión reducida y se obtiene un sólido blanco que se lava con Et<sub>2</sub>O caliente. El compuesto **37** se aísla como un sólido blanco con un rendimiento del 70% (129 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 5.65-5.50 (m, 2H), 5.0 (d, 2H), 3.75 (d, 6H), 3.1-2.75 (m, 3H), 2.50-2.48 (m, 1H), 1.90-1.85 (t, 1H). 1.17-1.05 (m, 2H) <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD, DEPT-135): δ 174.36 (C), 153.62 (C), 127.69 (CH), 123.53 (CH), 107.56(CH<sub>2</sub>), 59.69 (C), 52.87 (CH<sub>3</sub>), 51.87 (CH), 42.34 (CH<sub>2</sub>), 40.82 (CH<sub>2</sub>). <sup>1</sup>F-RMN (284 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -155.98. HRMS-ESI: [M]<sup>-</sup> Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BF<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 305.1177; encontrado: 305.1182.

## 8.3. Procedimiento general para reacciones de alilación de alilboronatos.

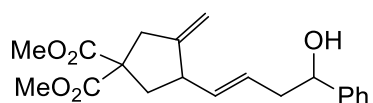
Se prepara una disolución del alilboronato (1 equiv) en tolueno anhidro (2 mL) bajo argón y se añade a temperatura ambiente el correspondiente ácido de Lewis (Sc(OTf)<sub>3</sub> 20 mol%). A continuación, la mezcla se enfría a -40 °C, se añade gota a gota el benzaldehído (1.5-2.0 equiv) y tras la adición, la mezcla de reacción se agita a la temperatura indicada para cada compuesto. Finalmente, tras completarse la reacción, se elimina totalmente el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano/EtOAc.



Esquema 193

### 8.3.1. Datos experimentales de los productos de reacciones de alilación (38a-b)

#### (E)-3-(4-Hidroxi-4-fenilbut-1-enil)-4-metilenociclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (38a)

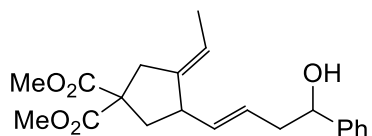


El compuesto **38a** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general* de reacciones de alilación de alilboronatos (*sección 8.3*, pág. 315), empleando el sustrato **32a** (30 mg, 0.08 mmol), Sc(OTf)<sub>3</sub> (8.20 mg, 20 mol%) y benzaldehído (17 µL, 0.17 mmol) tras 12 horas de reacción a -78 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 5:1. Se aisló como una mezcla inseparable de diastereoisómeros, como consecuencia de los dos centros estereogénicos presentes en el compuesto, y como un aceite incoloro con un rendimiento del 91% (26 mg). Cuando se lleva a cabo el *procedimiento general* de ciclación borilativa (*sección 5.2.6*, pág. 268) al sustrato **31a** (6 horas a 70 °C) y a continuación, se evapora el disolvente y se aplica el *procedimiento general* de alilación de alilboronatos al crudo de reacción, (12 horas a -78 °C), el producto **38a** se aisló con un rendimiento del 35% (34 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 – 7.25 (m, 4H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 5.47 – 5.19 (m, 2H), 4.86 (dq, J = 12.3, 2.3 Hz, 1H), 4.73 – 4.56 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.17 – 2.78 (m, 3H), 2.55 – 2.34 (m, 3H), 1.89 (ddd, J = 13.1, 10.8, 2.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.30 (C), 172.18 (C), 150.84 (C), 150.81 (C), 144.03 (C), 143.98 (C), 135.03 (CH), 135.01 (CH), 128.55 (CH), 128.54 (CH), 127.78 (CH), 127.67 (CH), 127.64 (CH), 126.04 (CH<sub>2</sub>), 125.97 (CH<sub>2</sub>), 108.21 (CH<sub>2</sub>), 108.17 (CH<sub>2</sub>), 73.82 (CH), 73.80 (CH), 58.62 (CH<sub>2</sub>), 58.60 (CH<sub>2</sub>), 52.97 (C), 52.93 (C), 52.92 (CH<sub>3</sub>), 46.77 (CH<sub>3</sub>), 46.76 (CH<sub>3</sub>), 42.65 (CH), 42.62 (CH), 40.74 (CH), 40.70 (CH), 40.39 (CH<sub>2</sub>), 40.35 (CH<sub>2</sub>). Configuración E del doble enlace alílico C-C cuya constante de acoplamiento es de 15 Hz. HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>Na: 367.1515; encontrado: 367.1509.



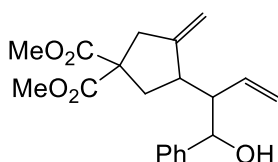
**(E)-3-Etilen-4-((E)-4-hidroxi-4-fenilbut-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (38b)**



El compuesto **38b** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general* de reacciones de alilación de alilboronatos (**sección 8.3**, pág. 315), empleando el sustrato **32b** (37 mg, 0.20 mmol),  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (27 mg, 20 mol%) y benzaldehído (42  $\mu\text{L}$ , 0.31 mmol) tras 12 horas de reacción a  $-40^\circ\text{C}$  y usando como eluyente una mezcla hexano/ $\text{EtOAc}$  8:1. El compuesto **38b** se aisló como una mezcla inseparable de diastereoisómeros como consecuencia de los dos centros estereogénicos presentes en el compuesto, y como un aceite incoloro con un rendimiento del 62% (59 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (m, 5H), 5.37 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.70 (dd,  $J = 12.1$ , 6.3 Hz, 1H), 3.73 (m, 7H), 2.86 (m, 3H), 2.48 (m, 3H), 1.89 (t,  $J = 14$  Hz, 1H), 1.56 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  172.46 (C), 172.44 (C), 172.4 (C), 144.01 (C), 143.96 (C), 141.60 (C), 141.42 (C), 135.63 (CH), 135.33 (CH), 128.51 (CH), 127.91 (CH), 127.56 (CH), 127.41 (CH), 127.11 (CH), 126.11 (CH), 126.03 (CH), 125.98 (CH), 118.07 (CH), 117.77 (CH), 73.78 (CH), 73.45 (CH), 58.68 (C), 58.35 (C), 52.92 ( $\text{CH}_3$ ), 52.62 ( $\text{CH}_3$ ), 48.79 (CH), 48.49 (CH), 46.87 ( $\text{CH}_3$ ), 46.36 ( $\text{CH}_3$ ), 42.69 ( $\text{CH}_2$ ), 42.37 ( $\text{CH}_2$ ), 40.83 ( $\text{CH}_2$ ), 40.36 ( $\text{CH}_2$ ), 36.92 ( $\text{CH}_2$ ), 36.48 ( $\text{CH}_2$ ), 14.72 ( $\text{CH}_3$ ), 14.34 ( $\text{CH}_3$ ). Configuración E del doble enlace alílico C-C cuya constante de acoplamiento es de 15 Hz. HRMS-ESI:  $[\text{MNH}_4]^+$  Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ : 376.2118; encontrado: 376.2135.

**3-(1-Hidroxi-1-fenilbut-3-en-2-il)-4-metilenociclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (39)**



El compuesto **39** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general* de reacciones de alilación de alilboronatos (**sección 8.3**, pág. 315), empleando el sustrato **32a** (37 mg, 0.10 mmol),  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (27 mg, 20 mol%) y benzaldehído (42  $\mu\text{L}$ , 0.31 mmol) y 2 mL de una mezcla de tolueno y MeOH en proporción 1:1 tras 12 horas de reacción a  $-40^\circ\text{C}$  y usando como eluyente una mezcla hexano/ $\text{EtOAc}$  8:1. El compuesto **39** se aisló como una mezcla inseparable de diastereoisómeros como consecuencia de los dos centros estereogénicos presentes en la molécula y como un aceite incoloro con un rendimiento del 63% (21.7 mg). Cuando

esta reacción se lleva a cabo en ausencia de ácido de Lewis y en tolueno el producto **39** se aisló con un rendimiento del 72% (24.8 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.21 (m, 5H), 5.88-5.62 (m, 1H), 5.29-5.14 (m, 1H), 5.13-4.88 (m, 2H), 4.81-4.49 (m, 2H), 3.64 (d,  $J = 2.8$  Hz, 3H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.77-2.61 (m, 1H), 2.61-2.38 (m, 2H), 2.38-2.16 (m, 2H), 2.14-1.93 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  171.93 (C), 171.71 (C), 149.32 (CH), 149.21 (CH), 142.86 (CH), 142.20 (CH), 135.40 (CH), 134.29 (CH), 128.42 (CH), 128.31 (CH), 127.90 (CH), 127.55 (CH), 126.66 (CH), 126.62 (CH), 120.89 ( $\text{CH}_2$ ), 120.10 ( $\text{CH}_2$ ), 109.19 ( $\text{CH}_2$ ), 107.80 ( $\text{CH}_2$ ), 74.97 (CH), 74.08 (CH), 58.59 (C), 58.36 (C), 55.40 (CH), 54.34 (CH), 52.76 ( $\text{CH}_3$ ), 52.70 ( $\text{CH}_3$ ), 42.94 (CH), 42.97 (CH), 42.62 ( $\text{CH}_2$ ), 41.28 ( $\text{CH}_2$ ), 38.13 ( $\text{CH}_2$ ), 34.89 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MNa}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$ : 367,16; encontrado: 367,1521.

#### 8.4. Procedimiento general para reacciones de acoplamiento de Suzuki de boronatos

Las reacciones de acoplamiento de Suzuki de los boronatos sintetizados se llevaron a cabo de acuerdo con los dos procedimientos que se va a detallar a continuación:

##### Método A: Empleado para la síntesis de los productos (**40a**, **41a** y **47a-c**)

A una disolución de *p*-cianobenceno (1.2 equiv) en 1.5 mL de THF anhidro bajo argón y a temperatura ambiente, se añade el boronato correspondiente (1.0 equiv), CsF (4.0 equiv) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (15 mol%) y la mezcla se calienta a 80 °C. La reacción se monitoriza por TLC y una vez finalizada la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adicionan EtOAc seguido de disolución saturada de NaCl (aq). La fase acuosa se separa y se extrae varias veces con EtOAc. La combinación de las fases orgánicas se seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Finalmente, se elimina totalmente el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano:EtOAc.

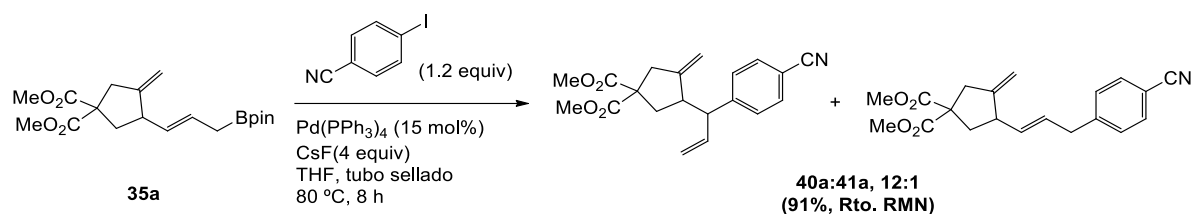
##### Método B: Empleado para la síntesis de los productos (**40a**, **53ab**, **53ef** y **53p**)

A una disolución de *p*-cianobenceno (1.2 equiv) en 1.5 mL de THF anhidro bajo argón y a temperatura ambiente, se añade el boronato correspondiente (1.0 equiv),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.0 equiv) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (15 mol%) y la mezcla se calienta a 80 °C. La reacción se monitoriza

por TLC y una vez finalizada la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adicionan EtOAc seguido de disolución saturada de NaCl (aq). La fase acuosa se separa y se extrae varias veces con EtOAc. La combinación de las fases orgánicas se seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Finalmente, se elimina totalmente el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de hexano:EtOAc.

#### 8.4.1. Datos experimentales de los productos de acoplamiento de Suzuki (40a, 41a)

**3-(1-(4-Cianofenil)alil)-4-metilenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (40a) y (E)-3-(3-(4-Cianofenil)prop-1-enil)-4-metilenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (41a).**



Esquema 194

Seguendo el *procedimiento general de reacción de acoplamiento de Suzuki - Método A* (sección 8.4, pág. 318) utilizando (14 mg, 0.06 mmol) de *p*-cianobenceno, (33 mg, 0.091 mmol) del alilboronato **32a**, (55.7 mg, 0.36 mmol) de CsF, (15.8 mg, 0.014 mmol) de  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  y 1.5 mL de THF anhidro se obtuvieron tras 8 horas de reacción a 80 °C los compuestos **40a** y **41a** como una mezcla inseparable en proporción 12:1 con un rendimiento del 91% (28.5 mg) calculado por  $^1\text{H}$ -RMN y utilizando como patrón interno tricloroetileno debido a que no fue posible llevar a cabo la separación de la mezcla de isómeros del producto de homoacoplamiento [1,1'-bifenil]-4,4'-dicarbonitrilo. La mezcla de isómeros se confirmó por GC-MS. La caracterización por  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN fue obtenida a partir de una fracción pura tras llevar a cabo una cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente hexano/EtOAc (4:1).

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55-7.48 (m, 4H), 7.27-7.17 (d,  $J$  = 8.55 Hz, 4H), 6-5.89 (m, 1H8), 5.63-5.47 (m, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.12-5.01 (m, 2H), 4.99-4.80 (m, 2H), 4.86-4.67 (m, 2H), 3.72-3.58 (m, 12H), 3.40 (m, 2H), 3.38-3.25 (dd,  $J$  = 15.36, 6.47 Hz, 1H), 3.16-2.78 (m, 5H), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.33-2.11 (dd,  $J$  = 7.45, 8.10 Hz, 1H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.23, 171.92, 171.84, 150.75, 150.43,

148.56, 148.34, 146.37, 146.14, 137.86, 133.72, 132.74, 132.39, 129.21, 129.12, 129.19, 128.14, 117.45, 117.21, 110.4, 110.10, 109.94, 108.16, 107.98, 58.46, 58.13, 54.31, 52.97, 52.88, 46.43, 46.25, 41.72, 41.64, 41.58, 40.56, 40.17, 38.96, 37.95, 33.83.

### Análisis por cromatografía de HPLC

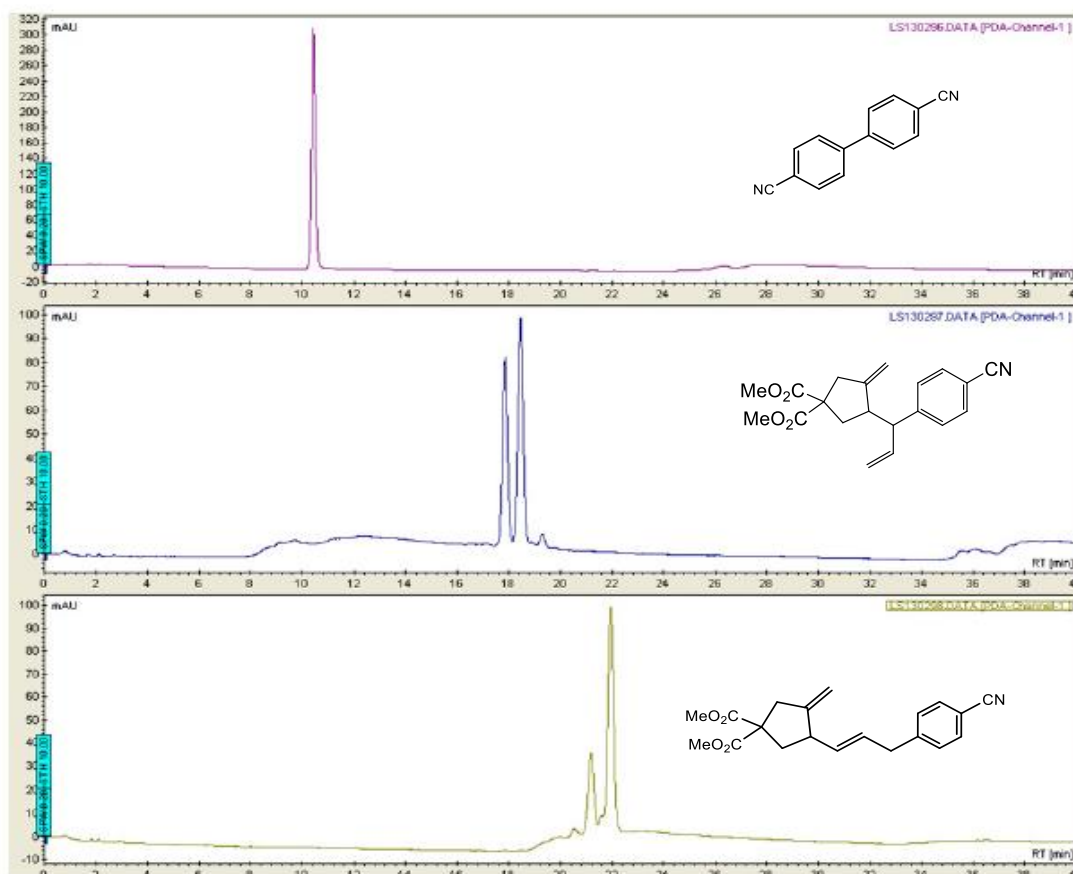
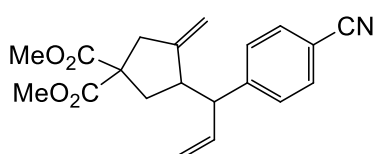


Figura 23

### 3-(1-(4-Cianofenil)alil)-4-metilenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (40a)

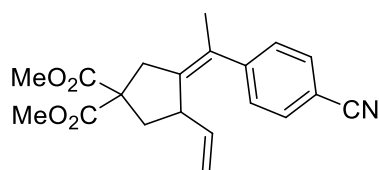


El compuesto **40a** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de reacciones de acoplamiento de Suzuki Método B* (sección 8.4, pág. 318) empleando en esta ocasión el sustrato **32a** (94 mg, 0.27 mmol), *p*-cianobenceno (36 mg, 0.26 mmol),  $K_2CO_3$  (180.42 mg, 1.30 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (30.2 mg, 0.026 mmol) utilizando como disolvente 0.8 mL de una mezcla (3:1:1) de tolueno/EtOH/H<sub>2</sub>O tras 8 horas de reacción a 80 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O 10:1. El compuesto **40a** se aisló como una mezcla inseparable de diastereoisómeros con un rendimiento del 43% (36 mg) y

como un aceite amarillo tras realizarse una recristalización (hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) del producto de homoacoplamiento [1,1'-bifenil]-4,4'-dicarbonitrilo.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 4H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 6.09-5.80 (m, 2H), 5.13 (dd, *J* = 10.1, 5.5 Hz, 2H), 5.04 (dd, *J* = 12.1, 9.7 Hz, 2H), 4.93-4.79 (m, 2H), 3.70 (dd, *J* = 10.5, 7.1 Hz, 12H), 3.38 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.09-2.80 (m, 6H), 2.58 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 1H), 2.41-2.25 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.08 (C), 172.02 (C), 171.98 (C), 148.80 (C), 148.64 (C), 148.57 (C), 148.42 (C), 139.11 (CH), 137.94 (CH), 132.44 (CH), 132.41 (CH), 129.22 (CH), 129.12 (CH), 118.98 (C), 118.95 (C), 117.57 (CH<sub>2</sub>), 117.31 (CH<sub>2</sub>), 110.49 (C), 110.48 (C), 110.22 (CH<sub>2</sub>), 109.68 (CH<sub>2</sub>), 58.29 (C), 58.20 (C), 54.44 (CH), 53.84 (CH), 52.96 (CH<sub>3</sub>), 52.91 (CH<sub>3</sub>), 46.38 (CH), 46.19 (CH), 41.82 (CH<sub>2</sub>), 41.75 (CH<sub>2</sub>), 38.37 (CH<sub>2</sub>), 38.05 (CH<sub>2</sub>). HRMS-ESI: [MNa]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Na: 362.1362; encontrado: 362.1372.

**(Z)-3-(1-(4-Cianofenil)etiliden)-4-vinilciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (53ab)**



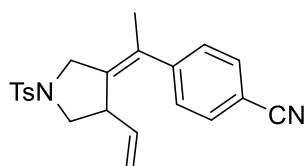
Siguiendo el *procedimiento general de reacción de acoplamiento de Suzuki Método B*<sup>439</sup> (sección 8.4, pág. 318) utilizando (23.9 mg, 0.10 mmol) de *p*-cianobenceno, (10 mg, 0.042 mmol) del alquenilboronato **51ab**, (60.3 mg, 0.44 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (30.16 mg, 0.026 mmol) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 0.5 mL de tolueno, 0.15 mL de EtOH y 0.15 mL de H<sub>2</sub>O, el producto **53ab** se obtuvo tras 4 horas de reacción a 80 °C empleando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 8:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 72% (20.8 mg). Cuando se lleva a cabo el procedimiento general de ciclación borilativa (sección 6.2.1, pág. 305) al sustrato **43a** (8 horas a 50 °C, xileno (0.75 mL)) y a continuación, se evapora el disolvente y se aplica el *procedimiento general de reacción de acoplamiento de Suzuki Método B* al crudo de reacción (8 horas a 80 °C), el producto **53ab** se aisló con un rendimiento del 63% (68mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.30 (ddd, *J* = 17.3, 10.2, 7.4 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.53 (dd, *J* = 13.3, 8.0 Hz, 1H), 2.12 (dd,

<sup>439</sup> Zhou, H.; Moberg, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15992–5999.

$J = 13.3, 6.6 \text{ Hz, 1H}$ ),  $2.00 \text{ (s, 3H)}$ .  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  172.35 (C), 172.07 (C), 148.52 (C), 139.26 (CH), 138.74 (C), 131.94 (CH), 130.18 (C), 128.96 (CH), 119.22 (C), 114.90 ( $\text{CH}_2$ ), 110.20 (C), 58.75 (C), 53.09 ( $\text{CH}_3$ ), 52.96 ( $\text{CH}_3$ ), 45.86 (CH), 40.96 ( $\text{CH}_2$ ), 39.39 ( $\text{CH}_2$ ), 21.93 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MNa}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ : 362.1362; encontrado: 362.1367.

**(E)-4-(1-(1-Tosil-4-vinilpirrolidin-3-iliden)etil)benzonitrilo (53ef)**

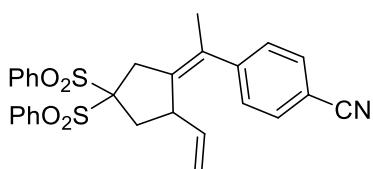


Siguiendo el *procedimiento general de reacción de acoplamiento de Suzuki Método B*<sup>439</sup> (sección 8.4, pág. 318) utilizando (18.14 mg, 0.079 mmol) de *p*-cianobenceno, (10

mg, 0.042 mmol) del alquenilboronato **51ef**, (50 mg, 0.37 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , (8.3 mg, 0.007 mmol) de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  y 0.5 mL de tolueno, 0.15 mL de EtOH y 0.15 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , el producto **53ab** se obtuvo tras 4 horas de reacción a  $80^\circ\text{C}$  empleando como eluyente una mezcla de hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 57% (13 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz, 2H}$ ), 7.49 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz, 2H}$ ), 7.29 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz, 2H}$ ), 7.12 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz, 2H}$ ), 5.39 (ddd,  $J = 17.1, 10.2, 7.1 \text{ Hz, 1H}$ ), 4.70 (d,  $J = 10.3 \text{ Hz, 1H}$ ), 4.53 (d,  $J = 17.1 \text{ Hz, 1H}$ ), 3.98-3.73 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 3H), 1.85 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  147.17 (C), 143.94 (C), 137.21 (CH), 135.32 (C), 133.03 (CH), 132.97 (C), 132.13 (CH), 130.41 (C), 129.88 (CH), 128.59 (CH), 128.08 (C), 115.91 ( $\text{CH}_2$ ), 110.84 (C), 54.08 ( $\text{CH}_2$ ), 50.88 ( $\text{CH}_2$ ), 45.59 (CH), 21.72 ( $\text{CH}_3$ ), 21.53 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 379.1474; encontrado: 379.1480.

**(Z)-4-(1-(4,4-Bis(fenilsulfonil)-2-vinilciclopentiliden)etil)benzonitrilo (53p)**



Siguiendo el *procedimiento general de reacción de acoplamiento de Suzuki Método B*<sup>439</sup> (sección 8.4, pág. 318) utilizando (24.45 mg, 0.11 mmol) de *p*-cianobenceno, (47 mg, 0.089 mmol) del alquenilboronato

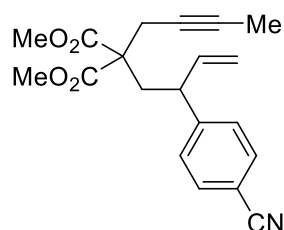
**51p**, (61.48 mg, 0.44 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , (10.2 mg, 0.009 mmol) de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  y 0.5 mL de tolueno, 0.15 mL de EtOH y 0.15 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , el producto **53p** se obtuvo tras 4 horas de

<sup>439</sup> Zhou, H.; Moberg, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15992–5999.

reacción a 80 °C empleando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 3:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 73% (33 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11-8.03 (m, 4H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.67-7.53 (m, 6H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.27 (dt, *J* = 17.1, 8.8 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.69 – 3.50 (m, 2H), 3.12 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.81 – 2.67 (m, 1H), 2.51 (dd, *J* = 15.2, 7.8 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 147.69 (C), 138.43 (CH), 137.15 (C), 136.89 (C), 136.06 (C), 134.99 (CH), 134.83 (CH), 132.15 (CH), 131.25 (CH), 131.22 (CH), 131.07 (CH), 129.04 (CH), 128.99 (CH), 128.94 (C), 119.07 (CH<sub>2</sub>), 115.27 (C), 110.62 (C), 92.38 (CH), 46.37 (C), 37.96 (CH<sub>2</sub>), 36.58 (CH<sub>2</sub>), 22.45 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 504.1297; encontrado: 504.1281.

## 2-(But-2-inil)-2-(2-(4-cianofenil)but-3-enil)malonato de dimetilo (47a)

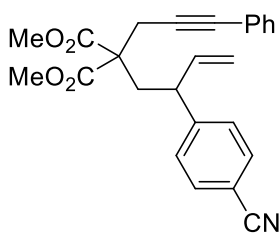


Siguiendo el *procedimiento general de reacción de acoplamiento de Suzuki* **Método A**<sup>439</sup> (sección 8.4, pág. 318) utilizando (20.74 mg, 0.09 mmol) de *p*-cianobenceno, (48 mg, 0.14 mmol) del alilboronato **44ab**, (83.41 mg, 0.55 mmol) de CsF, (23.79 mg, 0.021 mmol, 15 mol%) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 4 mL de THF anhidro, el producto **47a** se obtuvo tras 3 horas de reacción a 80 °C empleando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 4:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 52% (23 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61-7.56 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 5.85 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 8.0 Hz, 1H), 5.08-4.96 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.94-2.71 (m, 2H), 2.63-2.45 (m, 2H), 1.74 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 170.60 (C), 170.46 (C), 149.38 (C), 140.30 (CH), 132.40 (CH), 128.79 (CH), 118.98 (C), 116.01 (CH<sub>2</sub>), 110.52 (C), 79.65 (C), 73.09 (C), 56.33 (C), 52.75 (CH<sub>3</sub>), 52.69 (CH<sub>3</sub>), 45.79 (CH), 37.09 (CH<sub>2</sub>), 23.62 (CH<sub>2</sub>), 3.61 (CH<sub>3</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>: 340.1543; encontrado: 340.1533.

<sup>439</sup> Zhou, H.; Moberg, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15992–5999.

## 2-(2-(4-Cianofenil)but-3-enil)-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (47b)

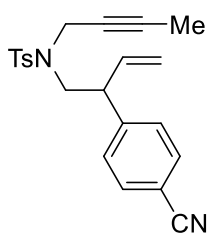


Siguiendo el *procedimiento general de reacción de acoplamiento de Suzuki Método A*<sup>439</sup> (sección 8.4, pág. 318) utilizando (55.73 mg, 0.24 mmol) de *p*-cianobenceno, (138 mg, 0.32 mmol) del alilboronato **44cd**, (224 mg, 0.98 mmol) de CsF, (64 mg, 0.055 mmol, 15 mol%) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 1.5 mL de THF anhidro, el

producto **47b** se obtuvo tras 3 horas de reacción a 80 °C empleando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 5:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 51% (76 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60-7.55 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 7H), 5.89 (ddd, *J* = 16.9, 10.2, 7.9 Hz, 1H), 5.07 (dt, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 5.03 (dt, *J* = 11.8, 1.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 13.3, 6.2 Hz, 1H), 3.22-2.98 (m, 2H), 2.72-2.55 (m, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 170.38 (C), 170.26 (C), 149.23 (C), 140.19 (CH), 132.44 (CH), 131.70 (CH), 128.77 (CH), 128.41 (CH), 128.33 (CH), 123.02 (C), 118.92 (C), 116.14 (CH<sub>2</sub>), 110.58 (C), 84.31 (C), 83.87 (C), 56.44 (C), 52.87 (CH<sub>3</sub>), 52.81 (CH<sub>3</sub>), 45.87 (CH), 37.23 (CH<sub>2</sub>), 24.15 (CH<sub>2</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>:402.1699; encontrado: 402.1712.

## *N*-(But-2-inil)-*N*-(2-(4-cianofenil)but-3-enil)-4-metilbencenosulfonamida (47c)



Siguiendo el *procedimiento general de reacción de acoplamiento de Suzuki Método A*<sup>439</sup> (sección 8.4, pág. 318) utilizando (14 mg, 0.06 mmol) de *p*-cianobenceno, (80 mg, 0.20 mmol) del alilboronato **44ef**, (138.4 mg, 0.91 mmol) de CsF, (39.4 mg, 0.034 mmol, 15 mol%) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 1.5 mL de THF anhidro, el producto **47c** se obtuvo tras 8

horas de reacción a 80 °C empleando como eluyente una mezcla de hexano/Et<sub>2</sub>O 4:1, como un aceite amarillo con un rendimiento del 33% (25 mg). La configuración del doble enlace se determinó de forma inequívoca mediante un análisis por difracción de rayos-X de un monocristal obtenido por evaporación lenta en hexano.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 5.90 (ddd, *J* = 17.6, 10.3, 7.6 Hz, 1H), 5.19-5.01 (m,

<sup>439</sup> Zhou, H.; Moberg, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15992–5999.

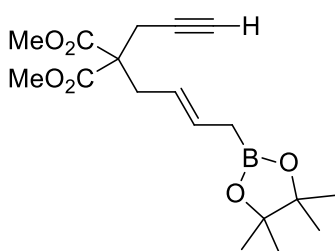


2H), 3.99 3.93 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.44-3.27 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.48 (t,  $J = 2.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  146.54 (C), 143.46 (CH), 137.25 (C), 135.73 (C), 132.45 (CH), 129.32 (CH), 128.89 (CH), 127.83 (CH), 118.75 (C), 117.86 ( $\text{CH}_2$ ), 110.92 (C), 82.01 (C), 71.40 (C), 50.45 ( $\text{CH}_2$ ), 48.53 (CH), 37.70 ( $\text{CH}_2$ ), 21.51 ( $\text{CH}_3$ ), 3.24 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $[\text{MH}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 379.1474; encontrado: 379.1465.

### 8.5. Reacciones de cicloisomerización catalizadas por Au

Para llevar a cabo el ensayo de la reacción de cicloisomerización catalizada por Au sobre alilboronatos, se sintetizó el compuesto **48** a partir de una reacción de propargilación de alilboronato **44I** según se detalla a continuación:

#### (*E*)-2-(Prop-2-inil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enil)malonato de dimetilo (**48**)



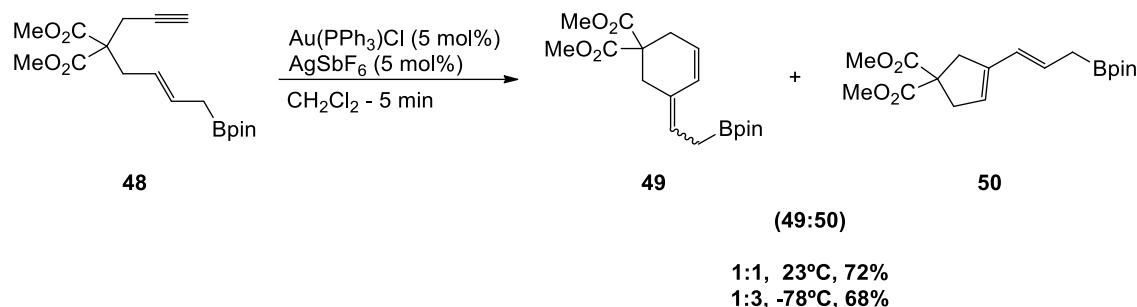
Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 15 mg, 0.36 mmol) en 10 mL de THF anhidro bajo argón y se enfría a 0 °C. Se añade muy lentamente una disolución del alilboronato **44I** (102 mg, 0.33 mmol) en 1 mL de THF anhidro y se agita la mezcla durante 15 minutos a

temperatura ambiente. A continuación, se añade una disolución de bromuro propargílico (80 wt. % en tolueno, 42.4 mg, 0.36 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, se elimina la mayor parte del disolvente a presión reducida y se diluye el crudo añadiendo  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase acuosa se separa y se extrae varias veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La combinación de las fases orgánicas se lava dos veces con  $\text{H}_2\text{O}$ , se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  15:1, obteniéndose así el compuesto **48** como un aceite incoloro con un rendimiento del 70% (80 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.67-5.51 (m, 1H), 5.21-5.06 (m, 1H), 3.69 (s,  $J = 3.4$  Hz, 6H), 2.74 (d,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 2.70 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.96 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.60 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.20 (s,  $J = 5.8$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT-135)  $\delta$  170.37 (C), 131.26 (CH), 122.96 (CH), 83.32 (C), 79.14 (C), 71.29 (CH), 57.28 (C), 52.71 ( $\text{CH}_3$ ), 35.52 ( $\text{CH}_2$ ),

24.84 (CH<sub>3</sub>), 22.56 (CH<sub>2</sub>). HRMS-ESI: [MH]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>BO<sub>6</sub>: 351.1973; encontrado: 351.1986.

### 8.5.1. Procedimiento general para la reacción de cicloisomerización del alilboronato (51).



Esquema 195

Una disolución del alilboronato **48** (100 mg, 0.28 mmol) en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añade a una mezcla de AuPPh<sub>3</sub>Cl (3.0 mol%) y AgSbF<sub>6</sub> (3.0 mol%) en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y a continuación se filtra sobre un cartucho de sílica utilizando como eluyente Et<sub>2</sub>O. A continuación se elimina el disolvente del filtrado a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una gradiente de hexano → hexano/EtOAc (5:1). El producto de reacción se aisló como una mezcla de isómeros que no pudo ser separada pero que se confirmó por GC-MS (**49:50** = 1:1,) con un rendimiento del 72% (72 mg). Cuando la reacción se lleva a cabo a -78 °C se obtiene el producto de reacción como una mezcla de isómeros en relación (**48:50** = 1:3) con un rendimiento del 68%.<sup>371</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.36 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 5.93-5.30 (m, 8H), 3.70 (s, 12H), 3.66 (s, 6H), 3.06 (d, *J* = 18.2 Hz, 8H), 2.71 (d, *J* = 36.8 Hz, 4H), 1.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.74-1.67 (m, 5H), 1.22 (s, 24H), 1.19 (s, 12H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT-135) δ 172.72 (C), 172.63 (C), 171.62 (C), 139.86 (C), 128.91 (C), 127.81 (CH), 127.34 (CH), 126.56 (CH), 126.19 (CH), 125.06 (CH), 124.10 (CH), 124.03 (CH), 123.68 (CH), 123.09 (CH), 83.46 (C), 83.42 (C), 83.33 (C), 59.43 (C), 58.83 (C), 54.29 (C), 52.88

<sup>371</sup> Lee, J. C.; H.; Hall, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 321-324.

(CH<sub>3</sub>), 52.67 (CH<sub>3</sub>), 43.25 (CH<sub>2</sub>), 40.80 (CH<sub>2</sub>), 40.42 (CH<sub>2</sub>), 39.98 (CH<sub>2</sub>), 37.39 (CH<sub>2</sub>), 31.88 (CH<sub>2</sub>), 24.85 (CH<sub>3</sub>), 24.82 (CH<sub>3</sub>).



***ANEXO I***  
***DATOS DE DIFRACCION DE RAYOS-X***



## Índice de contenidos

<b>Medidas de difracción de rayos-X</b>	<b>332</b>
<b>(E)-((4-Metoxifenil)(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)-4-vinilciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (51mn)</b>	<b>333</b>
<b>(E)-2-(1-(4,4-Bis(fenilsulfonil)-2-vinilciclopentiliden)etil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (51p)</b>	<b>340</b>
<b>N-(But-2-inil)-N-(2-(4-cianofenil)but-3-enil)-4-metilbencenosulfonamida (47c)</b>	<b>347</b>

## Medidas de difracción de rayos-X

La determinación de las estructuras cristalinas se realizó en el Servicio Interdepartamental de Investigación (SIdI) de la Universidad Autónoma de Madrid. Para ello se utilizaron 2 tipos de difractómetros:

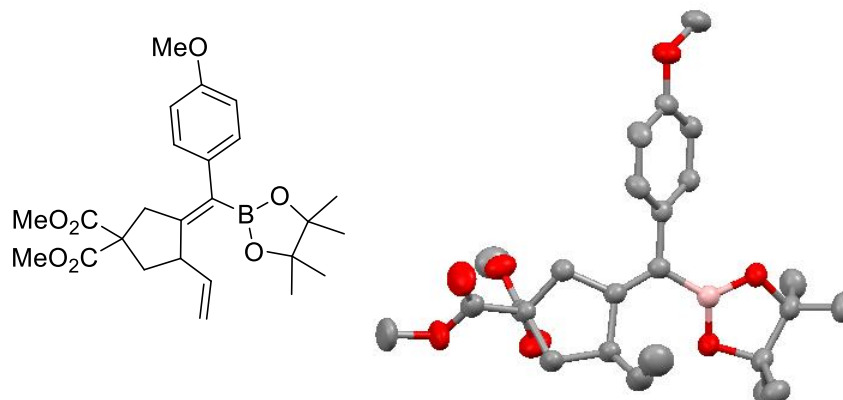
- Bruker Kappa APEX II (X8 APEX) con fuente de Molibdeno,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ .
- Bruker SMART 6000 CCD. Difractómetro de cuatro círculos con un ánodo rotatorio Rigaku (Fuente de Cobre,  $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ).

Los efectos de absorción se corrigieron usando el método *multi-scan* (SADABS). Los datos de intensidad de las imágenes que contienen varias reflexiones se han integrado con el programa Bruker SAINT, con el que también se aplicaron correcciones para los efectos de polarización y Lorentz. El programa Bruker SHELXTL se utilizó para la determinación de los grupos espaciales, la resolución de las estructuras y su refinamiento.

Los cristales adecuados para la difracción de rayos-X se obtuvieron de diferentes modos de cristalización (ver especificaciones para cada compuesto en la *Parte Experimental*). Los detalles de las estructuras cristalinas, los datos de adquisición y el proceso de refinamiento se muestran en las siguientes tablas.



**(E)-((4-Metoxifenil)(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)-4-vinilciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (51mn)**



**X-ray diffraction analysis of 51mn**

**Table 1: Data collection details for compound 51mn.**

Axis	dx/mm	2 $\theta$ /°	$\omega$ /°	$\phi$ /°	$\chi$ /°	Width/°	Frames	Time/s	Wavelength/Å	Voltage/kV	Current/mA	Temperature/K
Phi	34.959	20.50	12.48	-347.51	28.87	0.50	739	40.00	0.71073	50	30.0	n/a
Omega	34.959	5.50	3.78	-182.80	-61.97	0.50	89	40.00	0.71073	50	30.0	n/a
Phi	34.959	-12.00	-14.73	-313.05	82.04	0.50	739	40.00	0.71073	50	30.0	n/a

**Table 2. Sample and crystal data for compound 51mn.**

Identification code	compound 51mn	
Chemical formula	C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> BO <sub>7</sub>	
Formula weight	456.32	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.10 x 0.19 x 0.24 mm	
Crystal habit	clear colourless prismatic	
Crystal system	triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 9.5236(5) Å	$\alpha$ = 62.680(3)°
	b = 11.7389(8) Å	$\beta$ = 84.635(3)°
	c = 12.5461(8) Å	$\gamma$ = 81.559(3)°
Volume	1232.12(13) Å <sup>3</sup>	
Z	2	

Density (calculated)	1.230 Mg/cm <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.088 mm <sup>-1</sup>
F(000)	488

Table 3. Data collection and structure refinement for compound 51mn.

Theta range for data collection	1.83 to 25.35°
Index ranges	-11≤h≤11, -14≤k≤14, -15≤l≤15
Reflections collected	16041
Independent reflections	4463 [R(int) = 0.0345]
Coverage of independent reflections	99.4%
Absorption correction	multi-scan
Max. and min. transmission	0.9913 and 0.9792
Structure solution technique	direct methods
Structure solution program	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Refinement program	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
Function minimized	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Data / restraints / parameters	4463 / 0 / 305
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.004
$\Delta/\sigma_{\max}$	0.018
Final R indices	3099 data; R1 = 0.0477, wR2 = 0.1441 l>2σ(l) all data R1 = 0.0787, wR2 = 0.1811
Weighting scheme	w=1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )+(0.1253P) <sup>2</sup> +0.0174P] where P=(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> +2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3
Largest diff. peak and hole	0.290 and -0.306 eÅ <sup>-3</sup>
R.M.S. deviation from mean	0.094 eÅ <sup>-3</sup>

Table 4. Atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters (Å<sup>2</sup>) for compound 51mn

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U<sub>ij</sub> tensor.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
B1	0.2156(2)	0.7944(2)	0.1748(2)	0.0369(6)
C1	0.1218(2)	0.89087(19)	0.21489(18)	0.0357(5)
C2	0.1216(2)	0.03292(19)	0.13417(18)	0.0351(5)
C3	0.1221(2)	0.1201(2)	0.1811(2)	0.0416(5)
C4	0.1211(2)	0.2509(2)	0.1086(2)	0.0464(6)
C5	0.1223(2)	0.2998(2)	0.9850(2)	0.0413(5)
C6	0.1236(2)	0.2161(2)	0.93518(19)	0.0396(5)
C7	0.1250(2)	0.0843(2)	0.00987(19)	0.0373(5)
C8	0.1329(3)	0.4841(2)	0.7931(2)	0.0633(7)
C9	0.3634(2)	0.7260(2)	0.0564(2)	0.0441(6)
C10	0.2822(3)	0.7583(3)	0.9455(2)	0.0628(7)
C11	0.5223(2)	0.7187(3)	0.0286(3)	0.0630(7)
C12	0.3158(2)	0.6077(2)	0.1703(2)	0.0429(5)
C13	0.2621(3)	0.5062(2)	0.1475(3)	0.0582(7)
C14	0.4267(3)	0.5431(3)	0.2681(3)	0.0602(7)
C15	0.0423(2)	0.84824(19)	0.31751(18)	0.0362(5)
C16	0.9289(2)	0.9282(2)	0.35599(19)	0.0399(5)
C17	0.8241(2)	0.83128(19)	0.43507(18)	0.0382(5)
C18	0.9261(2)	0.7083(2)	0.5047(2)	0.0463(6)
C19	0.0461(2)	0.7071(2)	0.41383(19)	0.0425(5)
C20	0.1853(3)	0.6483(3)	0.4737(2)	0.0596(7)
C21	0.2813(3)	0.7064(3)	0.4841(3)	0.0809(9)
C22	0.7354(2)	0.8745(2)	0.5196(2)	0.0452(6)
C23	0.5376(3)	0.8315(3)	0.6559(3)	0.0799(9)
C24	0.7266(2)	0.8084(2)	0.35940(19)	0.0404(5)
C25	0.5390(3)	0.9055(3)	0.2237(3)	0.0713(8)
O1	0.12322(19)	0.43085(15)	0.92020(15)	0.0576(5)
O2	0.19768(14)	0.66692(14)	0.21819(13)	0.0433(4)
O3	0.32166(14)	0.83150(14)	0.08833(14)	0.0452(4)
O4	0.63006(19)	0.80208(17)	0.57097(16)	0.0639(5)
O5	0.7565(2)	0.9603(2)	0.54014(18)	0.0733(6)
O6	0.64150(17)	0.91520(15)	0.29605(15)	0.0544(5)
O7	0.72520(19)	0.70859(17)	0.35579(17)	0.0647(5)

Table 5. Bond lengths (Å) for compound 51mn

B1-O2	1.369(3)	B1-O3	1.370(3)
-------	----------	-------	----------

B1-C1	1.573(3)	C1-C15	1.349(3)
C1-C2	1.502(3)	C2-C7	1.389(3)
C2-C3	1.396(3)	C3-C4	1.378(3)
C4-C5	1.385(3)	C5-O1	1.372(3)
C5-C6	1.383(3)	C6-C7	1.392(3)
C8-O1	1.420(3)	C9-O3	1.461(3)
C9-C10	1.519(3)	C9-C11	1.520(3)
C9-C12	1.555(3)	C12-O2	1.462(2)
C12-C13	1.510(3)	C12-C14	1.533(3)
C15-C16	1.517(3)	C15-C19	1.536(3)
C16-C17	1.545(3)	C17-C22	1.515(3)
C17-C24	1.519(3)	C17-C18	1.543(3)
C18-C19	1.541(3)	C19-C20	1.496(3)
C20-C21	1.268(4)	C22-O5	1.195(3)
C22-O4	1.331(3)	C23-O4	1.450(3)
C24-O7	1.195(3)	C24-O6	1.330(3)
C25-O6	1.443(3)		

**Table 6. Bond angles (°) for compound 51mn**

O2-B1-O3	112.73(19)	O2-B1-C1	124.37(19)
O3-B1-C1	122.86(19)	C15-C1-C2	120.65(19)
C15-C1-B1	121.46(19)	C2-C1-B1	117.88(18)
C7-C2-C3	116.44(19)	C7-C2-C1	122.34(18)
C3-C2-C1	121.20(18)	C4-C3-C2	122.1(2)
C3-C4-C5	120.2(2)	O1-C5-C6	124.6(2)
O1-C5-C4	116.1(2)	C6-C5-C4	119.3(2)
C5-C6-C7	119.6(2)	C2-C7-C6	122.27(19)
O3-C9-C10	106.81(19)	O3-C9-C11	108.69(18)
C10-C9-C11	110.3(2)	O3-C9-C12	102.28(17)
C10-C9-C12	113.45(19)	C11-C9-C12	114.6(2)
O2-C12-C13	108.48(17)	O2-C12-C14	106.35(18)
C13-C12-C14	109.6(2)	O2-C12-C9	102.24(16)
C13-C12-C9	115.4(2)	C14-C12-C9	114.07(18)
C1-C15-C16	126.75(19)	C1-C15-C19	125.42(19)
C16-C15-C19	107.76(17)	C15-C16-C17	103.88(16)
C22-C17-C24	109.41(18)	C22-C17-C18	111.24(17)
C24-C17-C18	110.62(18)	C22-C17-C16	112.19(18)

C24-C17-C16	111.53(17)	C18-C17-C16	101.69(17)
C19-C18-C17	105.38(17)	C20-C19-C15	115.01(19)
C20-C19-C18	111.49(19)	C15-C19-C18	104.84(16)
C21-C20-C19	127.5(3)	O5-C22-O4	123.6(2)
O5-C22-C17	125.6(2)	O4-C22-C17	110.8(2)
O7-C24-O6	123.6(2)	O7-C24-C17	125.4(2)
O6-C24-C17	110.97(18)	C5-O1-C8	117.9(2)
B1-O2-C12	107.37(16)	B1-O3-C9	107.35(16)
C22-O4-C23	116.8(2)	C24-O6-C25	116.74(19)

**Table 7. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for compound 51mn**

The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
B1	0.0350(12)	0.0387(14)	0.0372(13)	-0.0170(11)	-0.0055(10)	-0.0029(10)
C1	0.0359(10)	0.0346(12)	0.0355(12)	-0.0144(9)	-0.0059(9)	-0.0029(8)
C2	0.0324(10)	0.0370(12)	0.0367(12)	-0.0167(10)	-0.0037(8)	-0.0042(8)
C3	0.0486(12)	0.0454(14)	0.0330(12)	-0.0173(10)	-0.0006(9)	-0.0138(10)
C4	0.0546(13)	0.0476(14)	0.0471(14)	-0.0280(12)	0.0036(10)	-0.0168(10)
C5	0.0369(11)	0.0359(12)	0.0451(13)	-0.0126(11)	0.0014(9)	-0.0080(9)
C6	0.0388(11)	0.0425(13)	0.0334(12)	-0.0140(10)	-0.0002(9)	-0.0039(9)
C7	0.0377(11)	0.0382(12)	0.0379(12)	-0.0192(10)	-0.0004(9)	-0.0033(9)
C8	0.0696(17)	0.0438(15)	0.0537(16)	-0.0032(12)	-0.0002(13)	-0.0055(12)
C9	0.0394(11)	0.0450(13)	0.0510(14)	-0.0263(11)	0.0040(10)	-0.0013(9)
C10	0.0637(16)	0.0754(19)	0.0518(16)	-0.0320(15)	0.0018(12)	-0.0070(13)
C11	0.0437(13)	0.0649(17)	0.080(2)	-0.0363(15)	0.0138(13)	-0.0041(11)
C12	0.0396(11)	0.0408(13)	0.0515(14)	-0.0254(11)	0.0013(10)	-0.0008(9)
C13	0.0612(15)	0.0542(16)	0.0741(18)	-0.0420(14)	0.0088(13)	-0.0123(12)
C14	0.0594(15)	0.0484(15)	0.0668(17)	-0.0227(13)	-0.0107(13)	0.0055(11)
C15	0.0372(11)	0.0336(12)	0.0351(12)	-0.0134(10)	-0.0049(9)	-0.0007(8)
C16	0.0438(11)	0.0371(12)	0.0380(12)	-0.0165(10)	-0.0021(9)	-0.0032(9)
C17	0.0440(11)	0.0340(12)	0.0328(11)	-0.0137(10)	0.0016(9)	-0.0004(9)
C18	0.0535(13)	0.0395(13)	0.0345(12)	-0.0103(10)	0.0020(10)	0.0037(10)
C19	0.0486(12)	0.0356(12)	0.0347(12)	-0.0113(10)	0.0017(10)	0.0026(9)
C20	0.0626(16)	0.0531(16)	0.0451(15)	-0.0112(13)	-0.0026(12)	0.0093(12)
C21	0.075(2)	0.085(2)	0.072(2)	-0.0246(18)	-0.0231(16)	-0.0018(17)
C22	0.0511(13)	0.0437(14)	0.0353(12)	-0.0157(11)	-0.0041(10)	0.0047(10)
C23	0.081(2)	0.089(2)	0.0618(18)	-0.0376(17)	0.0283(15)	0.0064(16)

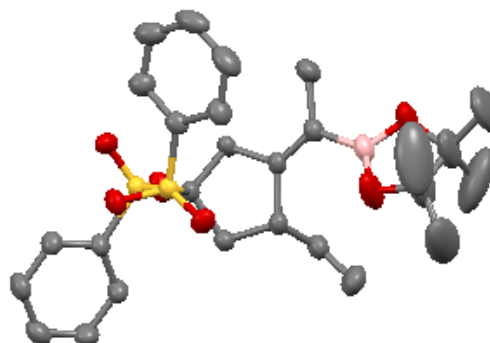
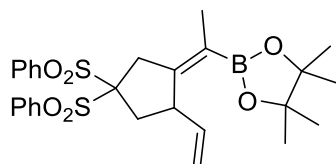
	<b>U<sub>11</sub></b>	<b>U<sub>22</sub></b>	<b>U<sub>33</sub></b>	<b>U<sub>23</sub></b>	<b>U<sub>13</sub></b>	<b>U<sub>12</sub></b>
C24	0.0466(12)	0.0377(13)	0.0368(12)	-0.0182(10)	0.0073(9)	-0.0057(9)
C25	0.0688(17)	0.073(2)	0.079(2)	-0.0362(17)	-0.0279(15)	-0.0074(14)
O1	0.0749(11)	0.0368(9)	0.0534(11)	-0.0137(8)	0.0058(8)	-0.0116(8)
O2	0.0442(8)	0.0403(9)	0.0476(9)	-0.0234(7)	0.0066(7)	-0.0047(6)
O3	0.0412(8)	0.0411(9)	0.0543(10)	-0.0236(8)	0.0078(7)	-0.0068(6)
O4	0.0681(11)	0.0630(12)	0.0638(12)	-0.0359(10)	0.0290(9)	-0.0115(9)
O5	0.0911(14)	0.0829(15)	0.0731(13)	-0.0589(12)	0.0122(11)	-0.0174(11)
O6	0.0602(10)	0.0439(10)	0.0617(11)	-0.0244(9)	-0.0201(8)	-0.0008(8)
O7	0.0807(12)	0.0479(11)	0.0778(13)	-0.0390(10)	-0.0102(10)	-0.0028(9)

**Table 8. Hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for compound 51mn**

	<b>x/a</b>	<b>y/b</b>	<b>z/c</b>	<b>U(eq)</b>
H3	0.1231	1.0890	0.2639	0.05
H4	0.1195	1.3065	0.1429	0.056
H6	0.1236	1.2477	-0.1477	0.048
H7	0.1282	1.0287	-0.0246	0.045
H8A	0.2184	1.4458	-0.2305	0.095
H8B	0.1347	1.5757	-0.2409	0.095
H8C	0.0523	1.4668	-0.2353	0.095
H10A	0.1820	0.7650	-0.0364	0.094
H10B	0.3072	0.6913	-0.0789	0.094
H10C	0.3060	0.8389	-0.1182	0.094
H11A	0.5428	0.7948	-0.0427	0.094
H11B	0.5529	0.6438	0.0163	0.094
H11C	0.5716	0.7128	0.0946	0.094
H13A	0.2332	0.4383	0.2223	0.087
H13B	0.3365	0.4713	0.1099	0.087
H13C	0.1826	0.5445	0.0958	0.087
H14A	0.4594	0.6075	0.2836	0.09
H14B	0.5054	0.5002	0.2417	0.09
H14C	0.3846	0.4812	0.3403	0.09
H16A	-0.1178	0.9989	0.2870	0.048
H16B	-0.0306	0.9630	0.4014	0.048
H18A	-0.0363	0.7111	0.5726	0.056
H18B	-0.1225	0.6319	0.5339	0.056

	<b>x/a</b>	<b>y/b</b>	<b>z/c</b>	<b>U(eq)</b>
H19	0.0224	0.6553	0.3765	0.051
H20	0.2035	0.5588	0.5072	0.072
H21A	0.2689	0.7960	0.4524	0.097
H21B	0.3642	0.6596	0.5235	0.097
H23A	-0.4123	0.8047	0.7281	0.12
H23B	-0.5446	0.7865	0.6743	0.12
H23C	-0.4914	0.9228	0.6214	0.12
H25A	-0.4149	0.9078	0.1514	0.107
H25B	-0.5349	0.9765	0.2036	0.107
H25C	-0.5013	0.8257	0.2679	0.107

**(E)-2-(1-(4,4-Bis(fenilsulfonil)-2-vinilciclopentiliden)etil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (51p).**



**Table 1: Data collection details for compound 51p.**

Axis	dx/mm	2 $\theta$ /°	$\omega$ /°	$\phi$ /°	$\chi$ /°	Width/°	Frames	Time/s	Wavelength/Å	Voltage/kV	Current/mA	T/K
Phi	35.000	18.00	4.37	15.98	36.29	0.50	639	120.00	0.71073	50	30.0	n/a
Omega	35.000	-12.00	-98.48	-66.65	30.74	0.50	178	120.00	0.71073	50	30.0	n/a
Omega	35.000	15.50	13.11	75.75	-42.86	0.50	111	120.00	0.71073	50	30.0	n/a
Omega	35.000	-17.00	-105.88	-93.28	32.60	0.50	130	120.00	0.71073	50	30.0	n/a
Omega	35.000	-7.00	-37.77	-213.27	93.98	0.50	63	120.00	0.71073	50	30.0	n/a
Omega	35.000	-9.50	-2.08	-265.18	-44.66	0.50	141	120.00	0.71073	50	30.0	n/a
Phi	35.000	8.00	167.83	-37.63	-99.07	0.50	195	120.00	0.71073	50	30.0	n/a

**Table 2. Sample and crystal data for compound 51p.**

<b>Identification code</b>	<b>compound 51p</b>	
<b>Chemical formula</b>	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> BO <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	
<b>Formula weight</b>	528.46	
<b>Temperature</b>	296(2) K	
<b>Wavelength</b>	0.71073 Å	
<b>Crystal size</b>	0.04 x 0.06 x 0.19 mm	
<b>Crystal habit</b>	clear colourless prismatic	
<b>Crystal system</b>	monoclinic	
<b>Space group</b>	P 1 21/c 1	
<b>Unit cell dimensions</b>	a = 8.1024(2) Å $\alpha$ = 90°	
	b = 13.4762(3) Å $\beta$ = 96.5180(10)°	
	c = 25.6608(5) Å $\gamma$ = 90°	
<b>Volume</b>	2783.78(11) Å <sup>3</sup>	



<b>Z</b>	4
<b>Density (calculated)</b>	1.261 Mg/cm <sup>3</sup>
<b>Absorption coefficient</b>	0.229 mm <sup>-1</sup>
<b>F(000)</b>	1120

**Table 3. Data collection and structure refinement for compound 51p.**

<b>Theta range for data collection</b>	1.60 to 29.41°
<b>Index ranges</b>	-10<=h<=11, -18<=k<=18, -35<=l<=35
<b>Reflections collected</b>	50200
<b>Independent reflections</b>	7595 [R(int) = 0.0610]
<b>Coverage of independent reflections</b>	98.7%
<b>Absorption correction</b>	multi-scan
<b>Max. and min. transmission</b>	0.9909 and 0.9577
<b>Structure solution technique</b>	direct methods
<b>Structure solution program</b>	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)
<b>Refinement method</b>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
<b>Refinement program</b>	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
<b>Function minimized</b>	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$
<b>Data / restraints / parameters</b>	7595 / 0 / 331
<b>Goodness-of-fit on F<sup>2</sup></b>	1.018
<b><math>\Delta/\sigma_{\max}</math></b>	0.010
<b>Final R indices</b>	4803 data; R1 = 0.0601, wR2 = 0.1482 l>2σ(l) all data R1 = 0.1082, wR2 = 0.1794
<b>Weighting scheme</b>	w=1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )+(0.1068P) <sup>2</sup> +0.0863P] where P=(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> +2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3
<b>Extinction coefficient</b>	0.0227(19)
<b>Largest diff. peak and hole</b>	0.611 and -0.528 eÅ <sup>-3</sup>
<b>R.M.S. deviation from mean</b>	0.155 eÅ <sup>-3</sup>

**Table 4. Atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters (Å<sup>2</sup>) for compound 51p.**

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	<b>x/a</b>	<b>y/b</b>	<b>z/c</b>	<b>U(eq)</b>
B1	0.1897(4)	0.2121(2)	0.06852(10)	0.0443(7)
C1	0.8229(3)	0.09438(16)	0.32814(8)	0.0318(5)
C2	0.8161(3)	0.00973(18)	0.35838(9)	0.0399(5)
C3	0.6706(3)	0.98623(19)	0.37897(10)	0.0464(6)
C4	0.5329(3)	0.0464(2)	0.36844(10)	0.0476(6)
C5	0.5398(3)	0.1307(2)	0.33864(10)	0.0476(6)
C6	0.6850(3)	0.15612(19)	0.31852(9)	0.0409(5)
C7	0.2183(3)	0.94921(17)	0.21057(9)	0.0366(5)
C8	0.3324(3)	0.92796(19)	0.25342(10)	0.0454(6)
C9	0.4925(3)	0.9028(2)	0.24503(12)	0.0563(7)
C10	0.5384(3)	0.8986(2)	0.19506(13)	0.0598(8)
C11	0.4231(4)	0.9186(2)	0.15270(12)	0.0620(8)
C12	0.2626(3)	0.9450(2)	0.15988(10)	0.0477(6)
C16	0.9332(3)	0.19527(16)	0.15130(8)	0.0340(5)
C17	0.1229(3)	0.18911(16)	0.16313(8)	0.0325(5)
C18	0.2354(3)	0.19775(18)	0.12881(8)	0.0382(5)
C19	0.8730(3)	0.29571(19)	0.13280(9)	0.0433(6)
C20	0.7768(4)	0.3140(3)	0.08923(12)	0.0704(9)
C21	0.4205(3)	0.1938(2)	0.14633(10)	0.0515(7)
C25	0.2099(5)	0.2703(4)	0.98621(11)	0.0952(14)
C26	0.0813(5)	0.1925(3)	0.98362(11)	0.0938(14)
C27	0.0125(3)	0.11562(15)	0.23691(7)	0.0301(5)
C28	0.1652(3)	0.17130(17)	0.22113(7)	0.0322(5)
C29	0.8679(3)	0.16787(17)	0.20391(8)	0.0340(5)
C30	0.3411(7)	0.2688(5)	0.94960(16)	0.141(2)
C31	0.9170(7)	0.2042(5)	0.95267(15)	0.152(3)
C32	0.1638(10)	0.0903(4)	0.96440(19)	0.189(3)
C33	0.1204(9)	0.3739(4)	0.9821(2)	0.176(3)
O1	0.14358(19)	0.07004(14)	0.33320(6)	0.0441(4)
O2	0.0256(2)	0.23751(13)	0.31635(6)	0.0470(4)
O3	0.9557(2)	0.92642(12)	0.26094(6)	0.0406(4)
O4	0.9170(2)	0.97641(12)	0.16785(6)	0.0414(4)
O7	0.2918(3)	0.2630(2)	0.03985(7)	0.0812(7)
O8	0.0565(3)	0.17544(19)	0.03875(7)	0.0809(8)
S1	0.01122(6)	0.98238(4)	0.21858(2)	0.03183(16)
S2	0.01429(7)	0.13213(4)	0.308099(19)	0.03276(17)

**Table 5. Bond lengths (Å) for compound 51p.**

B1-O8	1.344(4)	B1-O7	1.354(3)
B1-C18	1.561(3)	C1-C2	1.384(3)
C1-C6	1.393(3)	C1-S2	1.763(2)
C2-C3	1.382(3)	C3-C4	1.381(4)
C4-C5	1.374(4)	C5-C6	1.380(3)
C7-C8	1.384(3)	C7-C12	1.389(3)
C7-S1	1.771(2)	C8-C9	1.381(3)
C9-C10	1.376(4)	C10-C11	1.377(4)
C11-C12	1.381(4)	C16-C19	1.498(3)
C16-C17	1.534(3)	C16-C29	1.550(3)
C17-C18	1.343(3)	C17-C28	1.508(3)
C18-C21	1.517(3)	C19-C20	1.311(4)
C25-O7	1.462(4)	C25-C26	1.475(5)
C25-C30	1.496(6)	C25-C33	1.570(7)
C26-O8	1.469(3)	C26-C31	1.479(6)
C26-C32	1.632(7)	C27-C29	1.537(3)
C27-C28	1.540(3)	C27-S2	1.839(2)
C27-S1	1.856(2)	O1-S2	1.4350(16)
O2-S2	1.4373(17)	O3-S1	1.4368(16)
O4-S1	1.4345(15)		

**Table 6. Bond angles (°) for compound 51p.**

O8-B1-O7	112.2(2)	O8-B1-C18	127.0(2)
O7-B1-C18	120.7(2)	C2-C1-C6	120.6(2)
C2-C1-S2	119.57(17)	C6-C1-S2	119.38(17)
C3-C2-C1	119.5(2)	C4-C3-C2	119.7(2)
C5-C4-C3	120.8(2)	C4-C5-C6	120.2(2)
C5-C6-C1	119.1(2)	C8-C7-C12	121.0(2)
C8-C7-S1	121.09(18)	C12-C7-S1	117.88(19)
C9-C8-C7	118.8(2)	C10-C9-C8	120.9(3)
C11-C10-C9	119.8(3)	C10-C11-C12	120.7(3)
C11-C12-C7	118.9(3)	C19-C16-C17	113.25(18)
C19-C16-C29	111.11(18)	C17-C16-C29	104.38(16)
C18-C17-C28	124.5(2)	C18-C17-C16	127.23(19)
C28-C17-C16	108.30(17)	C17-C18-C21	121.6(2)
C17-C18-B1	123.9(2)	C21-C18-B1	114.4(2)

C20-C19-C16	125.5(3)	O7-C25-C26	103.7(3)
O7-C25-C30	108.1(4)	C26-C25-C30	120.7(4)
O7-C25-C33	106.3(3)	C26-C25-C33	108.1(4)
C30-C25-C33	109.0(4)	O8-C26-C25	103.9(2)
O8-C26-C31	108.7(3)	C25-C26-C31	122.4(4)
O8-C26-C32	105.3(3)	C25-C26-C32	107.6(4)
C31-C26-C32	107.6(4)	C29-C27-C28	102.53(16)
C29-C27-S2	114.31(14)	C28-C27-S2	106.64(13)
C29-C27-S1	108.76(14)	C28-C27-S1	112.73(15)
S2-C27-S1	111.59(11)	C17-C28-C27	103.76(16)
C27-C29-C16	105.94(16)	B1-O7-C25	107.8(2)
B1-O8-C26	107.5(2)	O4-S1-O3	118.50(10)
O4-S1-C7	107.10(10)	O3-S1-C7	109.73(11)
O4-S1-C27	105.74(9)	O3-S1-C27	108.02(9)
C7-S1-C27	107.19(10)	O1-S2-O2	118.61(11)
O1-S2-C1	108.80(10)	O2-S2-C1	106.60(10)
O1-S2-C27	107.37(9)	O2-S2-C27	105.01(10)
C1-S2-C27	110.30(9)		

**Table 7. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for compound 51p.**

The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
B1	0.0523(17)	0.0503(17)	0.0324(12)	-0.0007(12)	0.0136(12)	-0.0053(13)
C1	0.0345(11)	0.0356(12)	0.0267(10)	-0.0018(9)	0.0099(8)	0.0007(9)
C2	0.0432(13)	0.0404(13)	0.0371(12)	0.0022(10)	0.0093(10)	0.0079(10)
C3	0.0520(15)	0.0439(14)	0.0462(14)	0.0061(11)	0.0175(12)	-0.0036(11)
C4	0.0410(14)	0.0567(16)	0.0480(14)	-0.0042(12)	0.0175(11)	-0.0059(12)
C5	0.0358(13)	0.0587(16)	0.0497(14)	0.0014(12)	0.0105(11)	0.0108(11)
C6	0.0407(13)	0.0453(14)	0.0386(12)	0.0066(10)	0.0122(10)	0.0075(10)
C7	0.0366(12)	0.0353(12)	0.0389(12)	-0.0086(10)	0.0084(10)	-0.0027(9)
C8	0.0410(13)	0.0496(15)	0.0453(13)	-0.0086(11)	0.0030(11)	0.0010(11)
C9	0.0381(14)	0.0571(17)	0.0724(19)	-0.0134(15)	0.0005(13)	0.0021(12)
C10	0.0384(14)	0.0511(17)	0.093(2)	-0.0176(15)	0.0224(15)	-0.0038(12)
C11	0.0638(19)	0.0646(19)	0.0638(18)	-0.0121(15)	0.0345(15)	-0.0036(15)
C12	0.0516(15)	0.0533(16)	0.0403(13)	-0.0059(12)	0.0146(11)	0.0012(12)
C16	0.0352(12)	0.0399(13)	0.0267(10)	0.0010(9)	0.0022(9)	-0.0040(9)
C17	0.0345(11)	0.0349(12)	0.0283(10)	0.0019(9)	0.0049(8)	-0.0043(9)

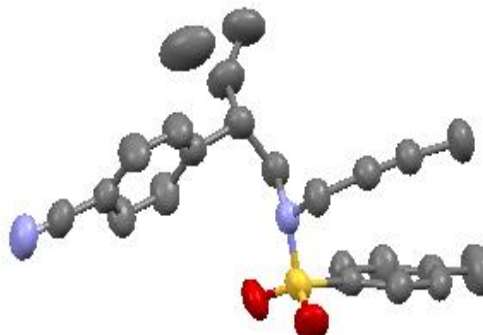
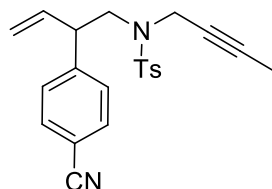
	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
C18	0.0380(12)	0.0445(14)	0.0330(11)	0.0003(10)	0.0088(9)	-0.0030(10)
C19	0.0420(13)	0.0470(14)	0.0424(12)	0.0079(11)	0.0110(10)	-0.0003(11)
C20	0.067(2)	0.084(2)	0.0591(18)	0.0249(17)	0.0033(15)	0.0161(17)
C21	0.0380(14)	0.0700(19)	0.0483(14)	0.0041(13)	0.0129(11)	-0.0055(12)
C25	0.109(3)	0.144(4)	0.0337(15)	0.0164(19)	0.0100(17)	-0.045(3)
C26	0.113(3)	0.140(4)	0.0286(13)	-0.0015(19)	0.0120(17)	-0.040(3)
C27	0.0306(11)	0.0360(12)	0.0238(9)	-0.0007(8)	0.0041(8)	-0.0040(9)
C28	0.0290(10)	0.0410(12)	0.0268(10)	-0.0008(9)	0.0045(8)	-0.0076(9)
C29	0.0302(11)	0.0407(12)	0.0317(10)	0.0005(9)	0.0056(9)	-0.0012(9)
C30	0.137(4)	0.235(6)	0.061(2)	0.022(3)	0.048(3)	-0.047(4)
C31	0.140(4)	0.258(8)	0.050(2)	0.018(3)	-0.022(3)	-0.077(5)
C32	0.378(11)	0.116(4)	0.085(3)	-0.043(3)	0.082(5)	-0.032(6)
C33	0.311(9)	0.112(4)	0.093(4)	0.033(3)	-0.029(5)	0.044(5)
O1	0.0326(8)	0.0678(12)	0.0313(8)	0.0015(8)	0.0014(6)	0.0034(8)
O2	0.0628(11)	0.0415(10)	0.0388(9)	-0.0100(7)	0.0147(8)	-0.0127(8)
O3	0.0459(9)	0.0397(9)	0.0381(9)	0.0009(7)	0.0127(7)	-0.0049(7)
O4	0.0431(9)	0.0439(10)	0.0349(8)	-0.0069(7)	-0.0057(7)	-0.0054(7)
O7	0.0823(15)	0.123(2)	0.0383(10)	0.0190(11)	0.0076(10)	-0.0401(14)
O8	0.0892(17)	0.123(2)	0.0313(9)	-0.0004(11)	0.0091(10)	-0.0474(15)
S1	0.0317(3)	0.0350(3)	0.0290(3)	-0.0037(2)	0.0046(2)	-0.0037(2)
S2	0.0339(3)	0.0401(3)	0.0250(3)	-0.0032(2)	0.0062(2)	-0.0035(2)

**Table 8. Hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for compound 51p.**

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H2	-0.0912	-0.0310	0.3648	0.048
H3	-0.3345	-0.0699	0.3998	0.056
H4	-0.5656	0.0297	0.3817	0.057
H5	-0.5537	0.1708	0.3320	0.057
H6	-0.3094	0.2137	0.2988	0.049
H8	0.3018	-0.0694	0.2873	0.055
H9	0.5703	-0.1114	0.2735	0.068
H10	0.6469	-0.1177	0.1899	0.072
H11	0.4537	-0.0857	0.1189	0.074
H12	0.1854	-0.0403	0.1313	0.057
H16	-0.1050	0.1456	0.1247	0.041

	<b>x/a</b>	<b>y/b</b>	<b>z/c</b>	<b>U(eq)</b>
H19	-0.0935	0.3497	0.1540	0.052
H20A	-0.2596	0.2621	0.0669	0.084
H20B	-0.2549	0.3788	0.0806	0.084
H21A	0.4388	0.1924	0.1840	0.077
H21B	0.4732	0.2513	0.1336	0.077
H21C	0.4667	0.1351	0.1325	0.077
H28A	0.1816	0.2335	0.2400	0.039
H28B	0.2648	0.1313	0.2280	0.039
H29A	-0.1649	0.2271	0.2216	0.041
H29B	-0.2273	0.1240	0.1979	0.041
H30A	0.4080	0.3275	-0.0453	0.212
H30B	0.2895	0.2666	-0.0860	0.212
H30C	0.4099	0.2112	-0.0434	0.212
H31A	-0.1526	0.1490	-0.0408	0.228
H31B	-0.0694	0.2066	-0.0840	0.228
H31C	-0.1337	0.2647	-0.0373	0.228
H32A	0.2748	0.0837	-0.0184	0.283
H32B	0.1667	0.0924	-0.0729	0.283
H32C	0.0984	0.0346	-0.0268	0.283
H33A	0.0193	0.3700	-0.0018	0.264
H33B	0.0953	0.3917	-0.0542	0.264
H33C	0.1919	0.4231	-0.0003	0.264

**N-(But-2-inil)-N-(2-(4-cianofenil)but-3-enil)-4-metilbencenosulfonamida (47c)**



**Table 1: Data collection details for compound 47c**

Axis	dx/mm	2 $\theta$ /°	$\omega$ /°	$\phi$ /°	$\chi$ /°	Width/°	Frames	Time/s	Wavelength/Å	Voltage/kV	Current/mA	T/K
Phi	35.105	20.50	12.48	-347.51	28.87	0.50	739	60.00	0.71073	50	30.0	n/a
Omega	35.105	3.00	1.55	28.75	-87.66	0.50	77	60.00	0.71073	50	30.0	n/a
Phi	35.105	-12.00	-14.73	-313.05	82.04	0.50	739	60.00	0.71073	50	30.0	n/a

Identification code	compound 47c		
Chemical formula	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S		
Formula weight	379.48		
Temperature	296(2) K		
Wavelength	0.71073 Å		
Crystal size	0.16 x 0.27 x 0.36 mm		
Crystal habit	colorless prismatic		
Crystal system	Orthorhombic		
Space group	P b c a		
Unit cell dimensions	a = 12.1138(10) Å	α = 90°	
	b = 15.4374(14) Å	β = 90°	
	c = 22.576(2) Å	γ = 90°	
Volume	4221.8(7) Å <sup>3</sup>		
Z	8		
Density (calculated)	1.194 Mg/cm <sup>3</sup>		
Absorption coefficient	0.171 mm <sup>-1</sup>		
F(000)	1608		

**Table 3. Data collection and structure refinement for compound 47c.**

<b>Theta range for data collection</b>	1.80 to 25.39°
<b>Index ranges</b>	-14≤h≤14, -18≤k≤18, -27≤l≤27
<b>Reflections collected</b>	40940
<b>Independent reflections</b>	3871 [R(int) = 0.0349]
<b>Coverage of independent reflections</b>	99.7%
<b>Absorption correction</b>	multi-scan
<b>Max. and min. transmission</b>	0.9731 and 0.9409
<b>Structure solution technique</b>	direct methods
<b>Structure solution program</b>	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)
<b>Refinement method</b>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
<b>Refinement program</b>	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
<b>Function minimized</b>	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$
<b>Data / restraints / parameters</b>	3871 / 0 / 256
<b>Goodness-of-fit on F<sup>2</sup></b>	1.011
<b><math>\Delta/\sigma_{\max}</math></b>	0.025
<b>Final R indices</b>	2891 data; I>2σ(I) R1 = 0.0463, wR2 = 0.1445 all data R1 = 0.0678, wR2 = 0.1733
<b>Weighting scheme</b>	w=1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )+(0.1142P) <sup>2</sup> +0.8202P] where P=(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> +2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3
<b>Largest diff. peak and hole</b>	0.254 and -0.237 eÅ <sup>-3</sup>
<b>R.M.S. deviation from mean</b>	0.073 eÅ <sup>-3</sup>

**Table 4. Atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters (Å<sup>2</sup>) for compound 47c.**

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U<sub>ij</sub> tensor.

	<b>x/a</b>	<b>y/b</b>	<b>z/c</b>	<b>U(eq)</b>
C1	0.66423(18)	0.79852(13)	0.00611(10)	0.0545(5)
C2	0.5742(2)	0.81397(16)	0.97035(12)	0.0695(7)
C3	0.5624(2)	0.89341(18)	0.94390(13)	0.0816(8)



	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C4	0.6381(2)	0.95934(17)	0.95248(11)	0.0731(7)
C5	0.7277(2)	0.94313(15)	0.98884(11)	0.0699(7)
C6	0.74171(18)	0.86374(15)	0.01562(10)	0.0615(6)
C8	0.5169(3)	0.45881(18)	0.22446(12)	0.0814(8)
C9	0.4994(2)	0.54645(17)	0.21884(11)	0.0754(7)
C10	0.46967(17)	0.58187(15)	0.16541(10)	0.0600(6)
C11	0.4611(2)	0.52787(17)	0.11690(12)	0.0754(7)
C12	0.4785(2)	0.43944(16)	0.12162(12)	0.0746(7)
C13	0.50583(18)	0.40474(15)	0.17602(11)	0.0620(6)
C14	0.68707(19)	0.73847(15)	0.15611(11)	0.0633(6)
C15	0.50290(18)	0.72178(14)	0.10818(11)	0.0619(6)
C16	0.44577(19)	0.67826(16)	0.16071(12)	0.0672(6)
C17	0.5231(2)	0.31267(18)	0.18137(12)	0.0716(7)
C18	0.6244(4)	0.0462(2)	0.92261(16)	0.1123(11)
C19	0.6939(2)	0.90984(16)	0.16048(11)	0.0667(6)
C20	0.7045(3)	0.00452(17)	0.15831(16)	0.0943(9)
C21	0.68823(18)	0.83336(16)	0.15981(10)	0.0619(6)
C22	0.3232(2)	0.6957(2)	0.15550(17)	0.0952(10)
N1	0.5355(2)	0.23918(16)	0.18559(12)	0.0885(7)
N4	0.62191(14)	0.70290(10)	0.10679(8)	0.0547(5)
O1	0.79379(14)	0.68187(12)	0.05076(9)	0.0827(6)
O2	0.61498(17)	0.63625(10)	0.00823(8)	0.0792(5)
S1	0.67919(5)	0.69731(3)	0.04123(3)	0.0600(2)
C23A	0.2685(4)	0.7511(5)	0.1843(3)	0.114(2)
C23B	0.2507(13)	0.6504(16)	0.1777(8)	0.160(10)

**Table 5. Bond lengths (Å) for compound 47c.**

C1-C2	1.377(3)	C1-C6	1.393(3)
C1-S1	1.762(2)	C2-C3	1.371(4)
C2-H2	0.93	C3-C4	1.383(4)
C3-H3	0.93	C4-C5	1.384(4)
C4-C18	1.510(4)	C5-C6	1.377(3)
C5-H5	0.93	C6-H6	0.93
C8-C9	1.375(4)	C8-C13	1.382(4)
C8-H8	0.93	C9-C10	1.372(3)
C9-H9	0.93	C10-C11	1.380(3)
C10-C16	1.520(3)	C11-C12	1.385(3)
C11-H11	0.93	C12-C13	1.380(3)

C12-H12	0.93	C13-C17	1.442(3)
C14-C21	1.467(3)	C14-N4	1.471(3)
C14-H14A	0.97	C14-H14B	0.97
C15-N4	1.471(3)	C15-C16	1.529(3)
C15-H15A	0.97	C15-H15B	0.97
C16-C22	1.513(4)	C16-H16	0.98
C17-N1	1.148(3)	C18-H18A	0.96
C18-H18B	0.96	C18-H18C	0.96
C19-C21	1.183(3)	C19-C20	1.468(3)
C20-H20A	0.96	C20-H20B	0.96
C20-H20C	0.96	C22-C23B	1.23(2)
C22-C23A	1.263(6)	C22-H22A	0.93
C22-H22B	0.93	N4-S1	1.637(2)
O1-S1	1.4249(18)	O2-S1	1.4313(18)
C23A-H23A	0.93	C23A-H23B	0.93
C23B-H23C	0.93	C23B-H23D	0.93

**Table 6. Bond angles (°) for compound 47c.**

C2-C1-C6	119.9(2)	C2-C1-S1	119.92(17)
C6-C1-S1	120.15(18)	C3-C2-C1	119.5(2)
C3-C2-H2	120.2	C1-C2-H2	120.2
C2-C3-C4	121.9(2)	C2-C3-H3	119.1
C4-C3-H3	119.1	C5-C4-C3	118.0(2)
C5-C4-C18	120.8(3)	C3-C4-C18	121.2(3)
C6-C5-C4	121.2(2)	C6-C5-H5	119.4
C4-C5-H5	119.4	C5-C6-C1	119.5(2)
C5-C6-H6	120.2	C1-C6-H6	120.2
C9-C8-C13	120.4(2)	C9-C8-H8	119.8
C13-C8-H8	119.8	C10-C9-C8	120.9(2)
C10-C9-H9	119.6	C8-C9-H9	119.6
C9-C10-C11	118.5(2)	C9-C10-C16	120.1(2)
C11-C10-C16	121.4(2)	C10-C11-C12	121.5(2)
C10-C11-H11	119.2	C12-C11-H11	119.2
C13-C12-C11	119.2(2)	C13-C12-H12	120.4
C11-C12-H12	120.4	C12-C13-C8	119.5(2)
C12-C13-C17	119.5(2)	C8-C13-C17	121.0(2)
C21-C14-N4	114.88(18)	C21-C14-H14A	108.5
N4-C14-H14A	108.5	C21-C14-H14B	108.5

N4-C14-H14B	108.5	H14A-C14-H14B	107.5
N4-C15-C16	111.91(18)	N4-C15-H15A	109.2
C16-C15-H15A	109.2	N4-C15-H15B	109.2
C16-C15-H15B	109.2	H15A-C15-H15B	107.9
C22-C16-C10	111.5(2)	C22-C16-C15	107.8(2)
C10-C16-C15	113.47(19)	C22-C16-H16	108.0
C10-C16-H16	108.0	C15-C16-H16	108.0
N1-C17-C13	179.1(3)	C4-C18-H18A	109.5
C4-C18-H18B	109.5	H18A-C18-H18B	109.5
C4-C18-H18C	109.5	H18A-C18-H18C	109.5
H18B-C18-H18C	109.5	C21-C19-C20	176.9(3)
C19-C20-H20A	109.5	C19-C20-H20B	109.5
H20A-C20-H20B	109.5	C19-C20-H20C	109.5
H20A-C20-H20C	109.5	H20B-C20-H20C	109.5
C19-C21-C14	176.2(3)	C23B-C22-C23A	78.4(10)
C23B-C22-C16	124.6(7)	C23A-C22-C16	126.6(4)
C23B-C22-H22A	65.8	C23A-C22-H22A	116.7
C16-C22-H22A	116.7	C23B-C22-H22B	117.7
C23A-C22-H22B	64.8	C16-C22-H22B	117.7
H22A-C22-H22B	87.5	C14-N4-C15	115.83(18)
C14-N4-S1	118.46(15)	C15-N4-S1	116.43(15)
O1-S1-O2	119.86(12)	O1-S1-N4	106.58(11)
O2-S1-N4	105.96(11)	O1-S1-C1	108.46(11)
O2-S1-C1	107.09(11)	N4-S1-C1	108.46(9)
C22-C23A-H23A	120.0	C22-C23A-H23B	120.0
H23A-C23A-H23B	120.0	C22-C23B-H23C	120.0
C22-C23B-H23D	120.0	H23C-C23B-H23D	120.0

**Table 7. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for compound 47c.**

The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
C1	0.0557(12)	0.0479(12)	0.0600(13)	-0.0038(9)	0.0052(9)	0.0033(9)
C2	0.0643(14)	0.0582(14)	0.0860(17)	0.0049(12)	-0.0152(12)	-0.0063(10)
C3	0.0782(17)	0.0688(17)	0.098(2)	0.0119(14)	-0.0214(14)	0.0042(13)
C4	0.0917(18)	0.0557(14)	0.0719(16)	0.0054(11)	0.0039(13)	0.0019(13)
C5	0.0839(17)	0.0572(14)	0.0687(15)	-0.0044(11)	0.0086(12)	-0.0166(12)
C6	0.0588(13)	0.0631(14)	0.0626(13)	-0.0001(11)	-0.0001(10)	-0.0067(10)
C8	0.110(2)	0.0752(18)	0.0592(14)	0.0113(13)	0.0019(13)	0.0014(15)
C9	0.0953(18)	0.0721(17)	0.0589(14)	0.0020(12)	0.0085(12)	-0.0009(14)

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
C10	0.0479(11)	0.0625(14)	0.0697(14)	-0.0009(11)	0.0036(9)	-0.0024(9)
C11	0.0863(17)	0.0680(16)	0.0719(16)	0.0095(13)	-0.0213(13)	-0.0011(13)
C12	0.0858(17)	0.0643(16)	0.0737(16)	-0.0028(12)	-0.0164(13)	-0.0084(12)
C13	0.0552(12)	0.0606(14)	0.0703(15)	0.0099(11)	0.0025(10)	-0.0064(10)
C14	0.0659(14)	0.0541(13)	0.0698(14)	0.0067(11)	-0.0107(11)	-0.0028(10)
C15	0.0548(12)	0.0518(12)	0.0790(15)	0.0042(11)	-0.0030(10)	0.0083(9)
C16	0.0570(13)	0.0649(15)	0.0797(16)	-0.0029(12)	0.0032(11)	0.0068(10)
C17	0.0640(14)	0.0681(17)	0.0826(17)	0.0130(13)	0.0006(12)	-0.0091(12)
C18	0.162(3)	0.0621(17)	0.113(3)	0.0201(17)	-0.005(2)	0.0034(19)
C19	0.0672(14)	0.0575(15)	0.0756(16)	-0.0057(12)	0.0013(11)	-0.0029(11)
C20	0.0908(19)	0.0556(15)	0.136(3)	-0.0071(17)	0.0062(18)	-0.0050(14)
C21	0.0616(13)	0.0603(14)	0.0639(14)	-0.0041(11)	-0.0017(10)	-0.0032(10)
C22	0.0572(16)	0.103(2)	0.125(3)	0.013(2)	0.0144(16)	0.0143(15)
N1	0.0870(16)	0.0648(15)	0.1138(19)	0.0188(13)	-0.0007(13)	-0.0066(12)
N4	0.0517(10)	0.0441(10)	0.0682(12)	0.0011(8)	-0.0044(8)	0.0003(7)
O1	0.0617(10)	0.0788(12)	0.1075(15)	0.0063(10)	0.0071(9)	0.0260(9)
O2	0.1052(13)	0.0470(9)	0.0854(12)	-0.0137(8)	-0.0076(10)	-0.0018(9)
S1	0.0610(4)	0.0453(3)	0.0738(4)	-0.0037(2)	0.0011(2)	0.0091(2)
C23A	0.070(3)	0.132(6)	0.138(4)	-0.012(4)	0.019(3)	0.029(3)
C23B	0.103(11)	0.21(2)	0.168(15)	0.051(14)	0.033(9)	0.067(12)

**Table 8. Hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for compound 47c.**

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H2	0.5219	0.7709	-0.0358	0.083
H3	0.5019	0.9032	-0.0805	0.098
H5	0.7795	0.9866	-0.0047	0.084
H6	0.8024	0.8537	0.0399	0.074
H8	0.5364	0.4358	0.2611	0.098
H9	0.5078	0.5822	0.2517	0.091
H11	0.4433	0.5514	0.0802	0.09
H12	0.4718	0.4039	0.0886	0.09
H14A	0.6580	0.7156	0.1930	0.076
H14B	0.7625	0.7182	0.1523	0.076
H15A	0.4693	0.7017	0.0717	0.074
H15B	0.4921	0.7839	0.1106	0.074
H16	0.4723	0.7061	0.1970	0.081
H18A	0.6522	1.0910	-0.0519	0.168
H18B	0.5476	1.0563	-0.0852	0.168

	<b>x/a</b>	<b>y/b</b>	<b>z/c</b>	<b>U(eq)</b>
H18C	0.6647	1.0465	-0.1140	0.168
H20A	0.7569	1.0203	0.1283	0.141
H20B	0.7295	1.0255	0.1960	0.141
H20C	0.6341	1.0298	0.1492	0.141
H22A	0.2843	0.6622	0.1283	0.696(9)
H22B	0.3012	0.7440	0.1340	0.304
H23A	0.2070	0.7340	0.2060	0.136
H23B	0.2897	0.8090	0.1839	0.136
H23C	0.1973	0.6754	0.2019	0.192
H23D	0.2492	0.5911	0.1703	0.192



***ANEXO II***  
***METODOS COMPUTACIONALES***





## Métodos computacionales

El cálculo de las geometrías y energías de los intermedios de reacción que se recogen en la memoria fueron llevados a cabo por la Dra. Araceli González Campaña para el estudio de la reactividad de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) con enlaces B-B y por la profesora Elena Buñuel para el estudio de la reactividad de alilcarbonatos en reacciones catalizadas por Pd en presencia de ligandos IMes y PCy<sub>3</sub>. La optimización de las geometrías se llevó a cabo con el paquete de programas Gaussian 09<sup>440</sup> a nivel DFT en fase gas, empleado el funcional de densidad híbrido B3LYP.<sup>441</sup> Para los átomos de C, H, O, S y F se usaron las funciones de base 6-31G(d). Para el átomo de Pd se empleó la base LANL2DZ, que incluye un pseudopotencial relativista de Hay y Wadt, y una base doble- $\zeta$  para la descripción de los electrones más externos.<sup>442</sup> Los mínimos de energía se caracterizaron a partir del cálculo de los autovalores propios del Hessiano. Las energías electrónicas fueron corregidas con la energía del punto cero (ZPE) calculada en la aproximación armónica, sin factor de escala adicional.

---

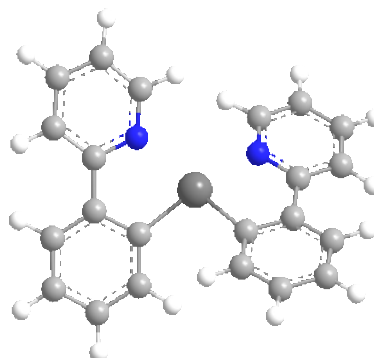
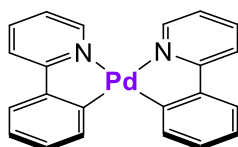
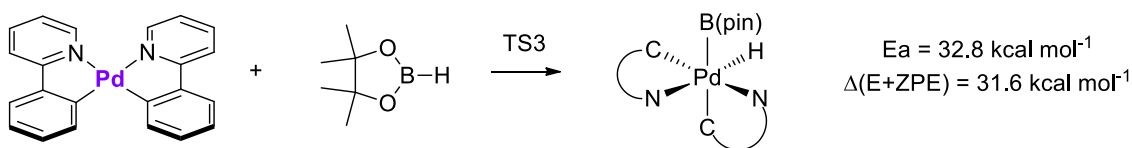
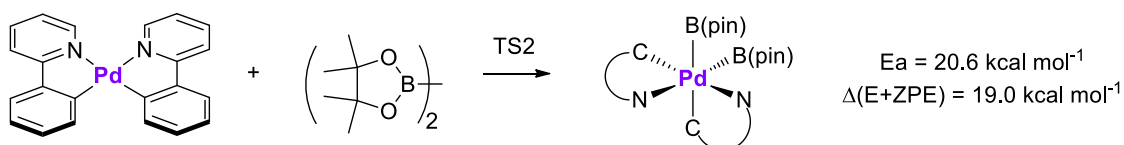
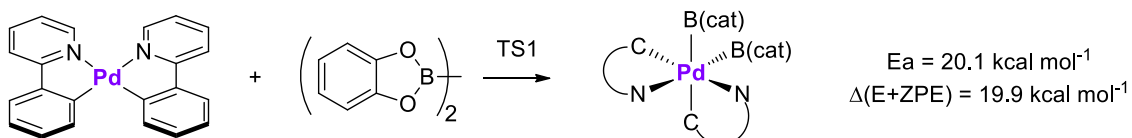
<sup>440</sup> Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.

<sup>441</sup> (a) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627. (b) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974-12980. (c) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270-283. (d) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284-298. (e) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299-310.

<sup>442</sup> (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5653. (b) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100. (c) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.

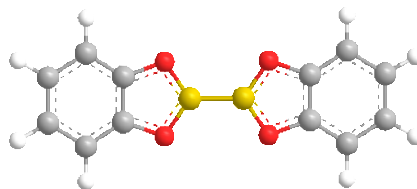
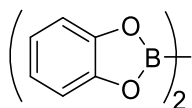
## Energías y coordenadas atómicas de los puntos estacionarios calculados.

## Estudio de la reactividad de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) con enlaces B-B

Pd: ADICIÓN OXIDANTE

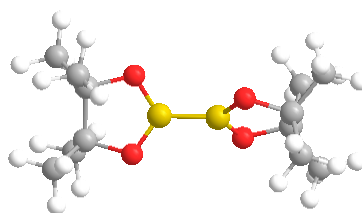
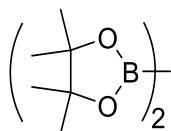
Zero-point correction=	0.320651 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.340255
Thermal correction to Enthalpy=	0.341200
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.271641
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1083.922308
Sum of electronic and thermal Energies=	-1083.902704
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1083.901760
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1083.971318

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	46	0	-0.000059	-0.017642	-0.001318
2	7	0	-1.736752	-1.359479	-0.231186
3	6	0	-4.092365	-2.658399	-0.938521
4	6	0	-2.914542	-0.679434	-0.189681
5	6	0	-1.724889	-2.635803	-0.640605
6	6	0	-2.872391	-3.334831	-0.997271
7	6	0	-4.111038	-1.327730	-0.541073
8	6	0	-1.506694	1.285909	0.322246
9	6	0	-3.821131	2.794809	1.000449
10	6	0	-2.810561	0.727209	0.222443
11	6	0	-1.411258	2.595200	0.815692
12	6	0	-2.545032	3.343472	1.145444
13	6	0	-3.949112	1.485755	0.548883
14	6	0	1.507632	1.285020	-0.323175
15	6	0	3.823590	2.792922	-0.998221
16	6	0	2.811115	0.725863	-0.221287
17	6	0	1.413369	2.594210	-0.817140
18	6	0	2.547907	3.341993	-1.145370
19	6	0	3.950438	1.483932	-0.546137
20	7	0	1.735949	-1.360780	0.229567
21	6	0	4.089903	-2.660106	0.941860
22	6	0	2.913914	-0.680848	0.190927
23	6	0	1.723122	-2.637286	0.638392
24	6	0	2.869771	-3.336512	0.997421
25	6	0	4.109553	-1.329295	0.544927
26	1	0	-5.016799	-3.158870	-1.213521
27	1	0	-0.749982	-3.109186	-0.693693
28	1	0	-2.805909	-4.369454	-1.316763
29	1	0	-5.046544	-0.781015	-0.520916
30	1	0	-4.705010	3.373035	1.255897
31	1	0	-0.435429	3.044972	0.960425
32	1	0	-2.429877	4.356406	1.525358
33	1	0	-4.941985	1.049368	0.475838
34	1	0	4.708059	3.370775	-1.252471
35	1	0	0.437890	3.044265	-0.963442
36	1	0	2.433710	4.354852	-1.525776
37	1	0	4.943039	1.047184	-0.471544
38	1	0	5.013660	-3.160708	1.218889
39	1	0	0.748108	-3.110719	0.688982
40	1	0	2.802495	-4.371281	1.316278
41	1	0	5.045099	-0.782561	0.527185



Zero-point correction=	0.188019 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.200778
Thermal correction to Enthalpy=	0.201722
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.147075
Sum of electronic and zero-point Energies=	-812.678744
Sum of electronic and thermal Energies=	-812.665985
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-812.665040
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-812.719687

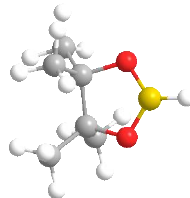
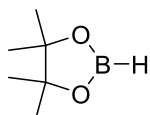
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	5	0	-0.000013	0.842976	0.000000
2	5	0	0.000013	-0.842976	0.000000
3	8	0	0.000013	1.633764	1.145028
4	8	0	0.000013	1.633764	-1.145028
5	8	0	-0.000013	-1.633764	-1.145028
6	8	0	-0.000013	-1.633764	1.145028
7	6	0	-0.000003	-2.937415	-0.697559
8	6	0	-0.000003	-2.937415	0.697559
9	6	0	0.000003	2.937415	0.697559
10	6	0	0.000003	2.937415	-0.697559
11	6	0	0.000002	4.111241	-1.433262
12	6	0	0.000002	4.111241	1.433262
13	6	0	0.000013	5.306656	-0.700681
14	6	0	0.000013	5.306656	0.700681
15	6	0	-0.000002	-4.111241	-1.433262
16	6	0	-0.000013	-5.306656	-0.700681
17	6	0	-0.000002	-4.111241	1.433262
18	6	0	-0.000013	-5.306656	0.700681
19	1	0	0.000019	4.098743	-2.517928
20	1	0	0.000019	4.098743	2.517928
21	1	0	0.000021	6.252944	-1.233520
22	1	0	0.000021	6.252944	1.233520
23	1	0	-0.000019	-4.098743	-2.517928
24	1	0	-0.000021	-6.252944	-1.233520
25	1	0	-0.000019	-4.098743	2.517928
26	1	0	-0.000021	-6.252944	1.233520



Zero-point correction= 0.365189 (Hartree/Particle)  
 Thermal correction to Energy= 0.385095  
 Thermal correction to Enthalpy= 0.386040  
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.317434  
 Sum of electronic and zero-point Energies= -822.166820  
 Sum of electronic and thermal Energies= -822.146914  
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -822.145970  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -822.214575

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	5	0	-0.852592	0.000007	-0.000055
2	5	0	0.851912	-0.000002	-0.000049
3	8	0	-1.615335	0.711332	-0.895405
4	8	0	-1.615280	-0.711332	0.895336
5	8	0	1.614959	-1.113775	-0.259206
6	8	0	1.614945	1.113776	0.259144
7	6	0	-3.004503	0.640392	-0.459252
8	6	0	3.004047	0.690343	0.381220
9	6	0	-3.004473	-0.640397	0.459263
10	6	0	3.004066	-0.690341	-0.381211
11	6	0	3.891085	1.774604	-0.229734
12	6	0	3.290289	0.562139	1.883772

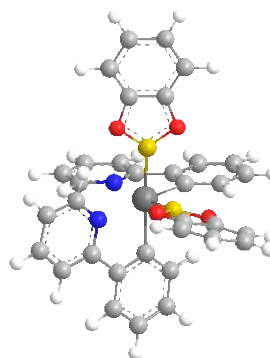
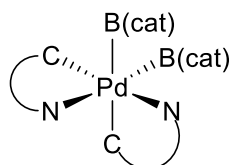
13	6	0	3.290387	-0.562126	-1.883749
14	6	0	3.891078	-1.774602	0.229782
15	6	0	-3.893029	-0.556849	1.699862
16	6	0	-3.287762	-1.942127	-0.303562
17	6	0	-3.287747	1.942127	0.303580
18	6	0	-3.893132	0.556832	-1.699799
19	1	0	3.786193	2.700160	0.345564
20	1	0	4.946253	1.477904	-0.204803
21	1	0	3.613365	1.989641	-1.264069
22	1	0	4.338162	0.308437	2.076867
23	1	0	3.072552	1.518964	2.368531
24	1	0	2.656219	-0.200984	2.345771
25	1	0	4.338214	-0.308186	-2.076778
26	1	0	3.072909	-1.519016	-2.368497
27	1	0	2.656171	0.200837	-2.345812
28	1	0	3.786235	-2.700149	-0.345539
29	1	0	4.946244	-1.477887	0.204925
30	1	0	3.613295	-1.989661	1.264095
31	1	0	-4.948326	-0.455672	1.420401
32	1	0	-3.785234	-1.473496	2.288633
33	1	0	-3.619017	0.286375	2.337947
34	1	0	-3.074651	-2.791413	0.352964
35	1	0	-4.333896	-2.005350	-0.622163
36	1	0	-2.648013	-2.031700	-1.187006
37	1	0	-3.074593	2.791405	-0.352944
38	1	0	-4.333884	2.005390	0.622166
39	1	0	-2.648006	2.031676	1.187030
40	1	0	-4.948396	0.455483	-1.420276
41	1	0	-3.785504	1.473542	-2.288501
42	1	0	-3.619041	-0.286303	-2.337969



Zero-point correction=	0.191532 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.201064
Thermal correction to Enthalpy=	0.202008
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.158372
Sum of electronic and zero-point Energies=	-411.672329
Sum of electronic and thermal Energies=	-411.662797
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-411.661853
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-411.705489

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	5	0	-0.000122	1.945227	-0.000122
2	8	0	-1.086085	1.200836	-0.366589
3	8	0	1.086056	1.201059	0.366127
4	6	0	-0.789222	-0.191018	-0.045145
5	6	0	0.789232	-0.190960	0.045205
6	6	0	1.379558	-1.073180	1.144135
7	6	0	1.479964	-0.484424	-1.293352
8	6	0	-1.480014	-0.484009	1.293487
9	6	0	-1.379417	-1.073693	-1.143792
10	1	0	-0.000099	3.135100	-0.000616

11	1	0	1.139428	-2.128286	0.969324
12	1	0	2.469444	-0.970587	1.149294
13	1	0	1.010795	-0.790698	2.132858
14	1	0	2.549088	-0.272300	-1.194884
15	1	0	1.361546	-1.532547	-1.587660
16	1	0	1.083774	0.148219	-2.093858
17	1	0	-2.549153	-0.272032	1.194861
18	1	0	-1.361508	-1.532001	1.588216
19	1	0	-1.083944	0.149001	2.093760
20	1	0	-1.139251	-2.128721	-0.968538
21	1	0	-2.469309	-0.971163	-1.149078
22	1	0	-1.010572	-0.791570	-2.132594



Zero-point correction=	0.508258 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.542740
Thermal correction to Enthalpy=	0.543684
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.438150
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1896.569309
Sum of electronic and thermal Energies=	-1896.534827
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1896.533883
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1896.639417

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	46	0	0.521023	-0.073752	-0.051113
2	5	0	-0.884221	1.301556	-0.495958
3	5	0	-1.198230	-1.264638	0.296823
4	7	0	1.986611	-1.705308	0.445727
5	6	0	3.851973	-3.737132	0.676779
6	6	0	2.569836	-1.959616	1.623190
7	6	0	2.299091	-2.439087	-0.649073
8	6	0	3.246742	-3.473587	-0.544691
9	6	0	3.510535	-2.968145	1.792249
10	6	0	2.066652	1.366264	-0.436725
11	6	0	4.112444	3.319254	-0.583806
12	6	0	2.734359	1.628205	-1.638566
13	6	0	2.439560	2.119243	0.703227
14	6	0	3.459782	3.087857	0.622148
15	6	0	3.747600	2.587414	-1.718283
16	6	0	0.651476	-0.999946	-1.853990
17	6	0	1.132487	-2.415927	-4.251384
18	6	0	-0.025032	-0.668114	-3.031227
19	6	0	1.585833	-2.071153	-1.882320
20	6	0	1.809160	-2.762077	-3.089330
21	6	0	0.213515	-1.365206	-4.217677
22	7	0	0.749909	0.898962	1.919121
23	6	0	1.249374	2.195416	4.316870

24	6	0	0.044064	0.592751	3.019374
25	6	0	1.720607	1.852758	1.963021
26	6	0	1.977519	2.513156	3.178700
27	6	0	0.260171	1.212716	4.244283
28	8	0	-1.590162	1.978847	0.511330
29	8	0	-1.268508	1.790176	-1.746865
30	8	0	-1.489279	-1.843609	1.550929
31	8	0	-2.215145	-1.608526	-0.605194
32	6	0	-2.403573	2.884575	-0.133480
33	6	0	-2.209285	2.768597	-1.509394
34	6	0	-3.114513	-2.387629	0.085442
35	6	0	-2.675108	-2.532123	1.401106
36	6	0	-4.284906	-2.976328	-0.363863
37	6	0	-5.011348	-3.728354	0.571949
38	6	0	-3.380793	-3.272393	2.334572
39	6	0	-4.569317	-3.873578	1.892282
40	6	0	-3.294115	3.796768	0.406138
41	6	0	-2.892789	3.557642	-2.417693
42	6	0	-3.799318	4.487135	-1.884010
43	6	0	-3.995530	4.603878	-0.503336
44	1	0	4.583883	-4.535921	0.759395
45	1	0	2.264272	-1.326541	2.450291
46	1	0	3.507404	-4.065968	-1.413434
47	1	0	3.958437	-3.142299	2.764925
48	1	0	4.897847	4.068409	-0.640516
49	1	0	2.460243	1.076187	-2.534657
50	1	0	3.751547	3.670258	1.492381
51	1	0	4.251963	2.769719	-2.665197
52	1	0	1.318425	-2.960762	-5.172800
53	1	0	-0.743373	0.139907	-3.032270
54	1	0	2.521073	-3.581409	-3.123221
55	1	0	-0.326697	-1.084422	-5.118831
56	1	0	1.451189	2.709970	5.252589
57	1	0	-0.708328	-0.177589	2.896740
58	1	0	2.747845	3.273262	3.226077
59	1	0	-0.334404	0.933469	5.107614
60	1	0	-4.617044	-2.857770	-1.389987
61	1	0	-5.936032	-4.207444	0.263077
62	1	0	-3.027922	-3.380536	3.355233
63	1	0	-5.156312	-4.463444	2.590521
64	1	0	-3.438160	3.879141	1.478477
65	1	0	-2.730859	3.459341	-3.486044
66	1	0	-4.358508	5.128370	-2.559247
67	1	0	-4.705088	5.333979	-0.124654

## TS1

-39.2761

Zero-point correction=

Thermal correction to Energy=

Thermal correction to Enthalpy=

Thermal correction to Gibbs Free Energy=

Sum of electronic and zero-point Energies=

Sum of electronic and thermal Energies=

0.507874 (Hartree/Particle)

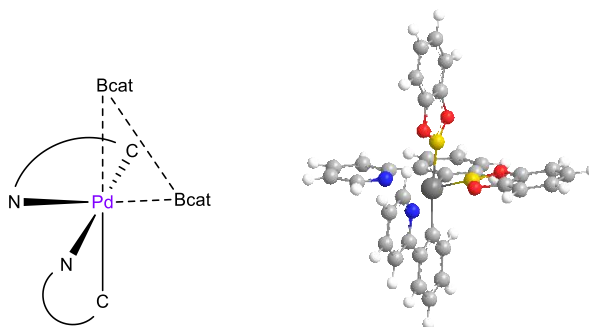
0.541644

0.542588

0.439751

-1896.569010

-1896.535240

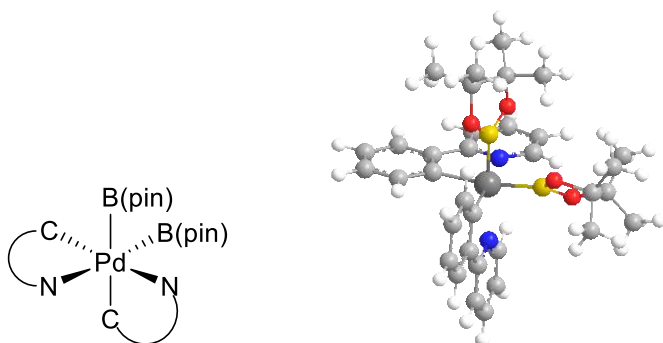


Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1896.534296  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1896.637134

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	46	0	0.572504	-0.066700	0.068985
2	5	0	-1.090930	-1.123162	0.539180
3	5	0	-1.267862	0.973349	-0.349166
4	7	0	1.889920	1.678146	-0.645591
5	6	0	3.515105	3.867564	-1.112159
6	6	0	2.385502	1.906459	-1.866692
7	6	0	2.175478	2.512817	0.380563
8	6	0	3.001630	3.629835	0.156151
9	6	0	3.205742	2.991051	-2.155111
10	6	0	2.249943	-1.281819	0.573130
11	6	0	4.448064	-3.046307	0.889623
12	6	0	2.967075	-1.344321	1.773866
13	6	0	2.659071	-2.137769	-0.481680
14	6	0	3.752849	-3.009686	-0.313778
15	6	0	4.051804	-2.210519	1.936949
16	6	0	0.775934	0.990492	1.792320
17	6	0	1.280796	2.594220	4.060897
18	6	0	0.255016	0.648422	3.042767
19	6	0	1.580908	2.155359	1.681619
20	6	0	1.813185	2.942973	2.826288
21	6	0	0.502938	1.439868	4.166866
22	7	0	0.837504	-1.240945	-1.778651
23	6	0	1.434754	-2.741755	-4.031810
24	6	0	0.084437	-1.139097	-2.885522
25	6	0	1.901019	-2.089853	-1.743645
26	6	0	2.209026	-2.852526	-2.885184
27	6	0	0.346363	-1.867691	-4.039834
28	8	0	-1.599893	-2.093910	-0.346445
29	8	0	-1.775042	-1.209006	1.761060
30	8	0	-1.870216	1.030820	-1.621481
31	8	0	-1.876994	1.917512	0.483818
32	6	0	-2.573980	-2.773884	0.345612
33	6	0	-2.681167	-2.236593	1.628738
34	6	0	-2.828455	2.559043	-0.272462
35	6	0	-2.827744	2.020086	-1.558842
36	6	0	-3.689892	3.580693	0.092679
37	6	0	-4.565356	4.048586	-0.898326
38	6	0	-3.686820	2.471640	-2.546811
39	6	0	-4.564368	3.506256	-2.189537
40	6	0	-3.368454	-3.827200	-0.075094
41	6	0	-3.586938	-2.722232	2.555973
42	6	0	-4.398554	-3.789903	2.141669
43	6	0	-4.291481	-4.330055	0.855113
44	1	0	4.152873	4.729901	-1.286418
45	1	0	2.106439	1.187325	-2.631662
46	1	0	3.242215	4.306076	0.967577
47	1	0	3.586034	3.141543	-3.160076
48	1	0	5.289269	-3.723684	1.011071
49	1	0	2.677357	-0.709624	2.606494
50	1	0	4.066986	-3.671674	-1.116438
51	1	0	4.587287	-2.236410	2.883910
52	1	0	1.473196	3.214979	4.931645
53	1	0	-0.360557	-0.234596	3.147013
54	1	0	2.422876	3.838778	2.755923
55	1	0	0.083005	1.150931	5.127603
56	1	0	1.676938	-3.333423	-4.910670
57	1	0	-0.752693	-0.454300	-2.823619
58	1	0	3.056167	-3.527484	-2.870392
59	1	0	-0.289856	-1.753178	-4.911062
60	1	0	-3.681946	3.992095	1.096572
61	1	0	-5.259181	4.848692	-0.656878



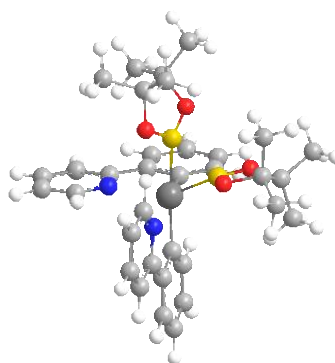
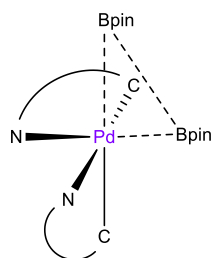
62	1	0	-3.678621	2.043519	-3.543950
63	1	0	-5.257197	3.892727	-2.931493
64	1	0	-3.276703	-4.238793	-1.074901
65	1	0	-3.661177	-2.294615	3.550410
66	1	0	-5.123983	-4.203718	2.836186
67	1	0	-4.935311	-5.156461	0.567853



Zero-point correction= 0.685637 (Hartree/Particle)  
 Thermal correction to Energy= 0.727073  
 Thermal correction to Enthalpy= 0.728017  
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.611382  
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1906.058817  
 Sum of electronic and thermal Energies= -1906.017381  
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1906.016437  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1906.133072

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	46	0	0.067958	-0.517402	-0.047212
2	5	0	1.031196	1.187588	-0.569561
3	5	0	-1.524615	0.820858	0.378620
4	7	0	-1.104001	-2.368770	0.521585
5	6	0	-2.593338	-4.681434	0.837786
6	6	0	-1.126736	-3.005953	1.697686
7	6	0	-1.810197	-2.845299	-0.530888
8	6	0	-2.570166	-4.020718	-0.383201
9	6	0	-1.858206	-4.168494	1.909726
10	6	0	1.874046	-1.611286	-0.504943
11	6	0	4.349827	-2.972998	-0.758162
12	6	0	2.270025	-2.184745	-1.720184
13	6	0	2.761761	-1.729412	0.593223
14	6	0	3.990721	-2.407047	0.460426
15	6	0	3.485093	-2.862135	-1.852462
16	6	0	-0.914074	-0.876943	-1.784497
17	6	0	-2.314177	-1.699689	-4.104018
18	6	0	-0.844154	-0.137443	-2.970839
19	6	0	-1.714047	-2.054008	-1.768584
20	6	0	-2.401549	-2.443808	-2.935351
21	6	0	-1.530749	-0.543030	-4.116523
22	7	0	1.153083	-0.465946	1.874868
23	6	0	2.627552	-0.574099	4.218192
24	6	0	0.694764	0.112693	2.994822
25	6	0	2.348318	-1.116892	1.871003
26	6	0	3.100872	-1.173517	3.058997
27	6	0	1.396016	0.083153	4.194950
28	8	0	1.562040	2.017989	0.400237
29	8	0	1.321700	1.630581	-1.838311

30	8	0	-2.175289	0.792425	1.605767
31	8	0	-2.054828	1.803899	-0.435145
32	6	0	2.305982	2.697045	-1.733525
33	6	0	-3.281399	2.300601	0.168914
34	6	0	-3.077622	1.935882	1.685824
35	6	0	2.080343	3.207225	-0.260611
36	6	0	2.022190	3.722907	-2.829415
37	6	0	3.343072	3.653873	0.473708
38	6	0	0.992322	4.284757	-0.150997
39	6	0	-3.402334	3.794042	-0.132331
40	6	0	-4.438145	1.539267	-0.494877
41	6	0	-2.347267	3.025094	2.483775
42	6	0	-4.339892	1.501176	2.429339
43	6	0	3.680606	2.050709	-1.954498
44	1	0	-3.179210	-5.589350	0.953479
45	1	0	-0.532781	-2.558844	2.488860
46	1	0	-3.137557	-4.414208	-1.218154
47	1	0	-1.849099	-4.653365	2.880400
48	1	0	5.298496	-3.494754	-0.856004
49	1	0	1.618550	-2.098163	-2.587287
50	1	0	4.677563	-2.496711	1.298697
51	1	0	3.764359	-3.300788	-2.808834
52	1	0	-2.850332	-2.017310	-4.994300
53	1	0	-0.245272	0.762205	-3.004340
54	1	0	-3.011665	-3.342432	-2.932844
55	1	0	-1.453244	0.051937	-5.024037
56	1	0	3.213058	-0.621368	5.132745
57	1	0	-0.269984	0.599023	2.905862
58	1	0	4.052226	-1.691861	3.070248
59	1	0	0.986886	0.563690	5.077530
60	1	0	2.702286	4.579119	-2.748588
61	1	0	2.174752	3.262458	-3.811053
62	1	0	0.993331	4.087485	-2.783663
63	1	0	3.800721	4.518277	-0.022076
64	1	0	3.087791	3.947641	1.497255
65	1	0	4.081410	2.850765	0.527148
66	1	0	0.067949	3.959078	-0.637628
67	1	0	0.775496	4.461166	0.907984
68	1	0	1.312869	5.233060	-0.596117
69	1	0	-4.290105	4.220809	0.349598
70	1	0	-2.523340	4.348247	0.205073
71	1	0	-3.500932	3.941980	-1.212670
72	1	0	-5.413686	1.892976	-0.142914
73	1	0	-4.384335	1.691408	-1.577154
74	1	0	-4.365825	0.463830	-0.305913
75	1	0	-2.973042	3.912762	2.627338
76	1	0	-2.087685	2.631194	3.472263
77	1	0	-1.421078	3.326110	1.984742
78	1	0	-4.084755	1.227723	3.458739
79	1	0	-5.072603	2.316084	2.468592
80	1	0	-4.808049	0.634084	1.958029
81	1	0	3.682143	1.546350	-2.925617
82	1	0	4.483339	2.796340	-1.950406
83	1	0	3.893053	1.298664	-1.188867

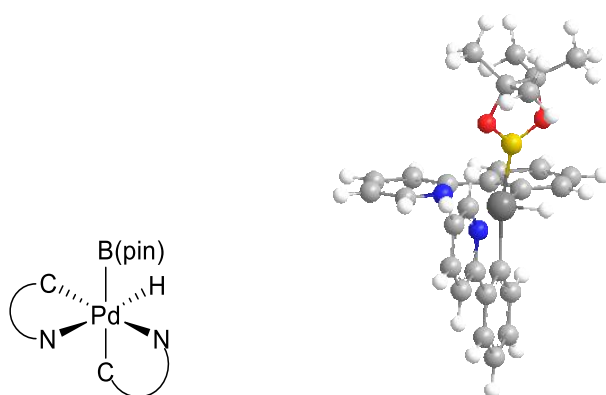
**TS2**

```

-71.7563
Zero-point correction=                                0.684709 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.725692
Thermal correction to Enthalpy=                        0.726636
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.610512
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1906.056322
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1906.015339
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1906.014395
Sum of electronic and thermal Free Energies=            -1906.130519
  
```

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	46	0	0.530730	-0.177647	0.084742
2	5	0	-1.313960	-0.958478	0.551167
3	5	0	-1.263940	1.013454	-0.335859
4	7	0	1.941424	1.555684	-0.745653
5	6	0	3.729371	3.606477	-1.250576
6	6	0	2.420042	1.750788	-1.977430
7	6	0	2.321665	2.357382	0.273851
8	6	0	3.233825	3.403546	0.031393
9	6	0	3.318224	2.766810	-2.288461
10	6	0	2.175613	-1.436917	0.555973
11	6	0	4.278490	-3.320489	0.865035
12	6	0	2.957892	-1.475753	1.717818
13	6	0	2.476467	-2.376652	-0.465067
14	6	0	3.520356	-3.308205	-0.300385
15	6	0	3.995321	-2.398716	1.876621
16	6	0	0.865726	0.935880	1.751865
17	6	0	1.506392	2.570997	3.969324
18	6	0	0.352596	0.662451	3.024323
19	6	0	1.731879	2.052138	1.595228
20	6	0	2.029416	2.856187	2.714648
21	6	0	0.666914	1.465489	4.122345
22	7	0	0.651402	-1.432203	-1.715608
23	6	0	1.060969	-3.044777	-3.932488
24	6	0	-0.134881	-1.316128	-2.796228
25	6	0	1.663242	-2.341383	-1.692885
26	6	0	1.875109	-3.164257	-2.814090
27	6	0	0.033495	-2.099966	-3.932428
28	8	0	-1.976416	-1.801562	-0.333946
29	8	0	-1.817134	-1.088793	1.832998
30	8	0	-1.462710	1.338680	-1.667267
31	8	0	-1.983135	1.837649	0.495806
32	6	0	-2.629737	-2.291507	1.878099
33	6	0	-2.505286	2.950061	-0.283423
34	6	0	-2.478714	2.381572	-1.755832
35	6	0	-3.070033	-2.446021	0.374561
36	6	0	-3.767768	-2.066183	2.873341
37	6	0	-3.185685	-3.884768	-0.128515
38	6	0	-4.349578	-1.668639	0.036533

39	6	0	-3.891973	3.303650	0.253014
40	6	0	-1.543273	4.125432	-0.058247
41	6	0	-3.783625	1.696552	-2.181617
42	6	0	-2.044127	3.379153	-2.829783
43	6	0	-1.722510	-3.430687	2.366125
44	1	0	4.433943	4.412511	-1.438222
45	1	0	2.061786	1.060122	-2.737041
46	1	0	3.559526	4.049476	0.837941
47	1	0	3.682106	2.891803	-3.303292
48	1	0	5.081518	-4.043315	0.984322
49	1	0	2.755571	-0.776351	2.523761
50	1	0	3.746741	-4.034767	-1.076724
51	1	0	4.582578	-2.401571	2.793003
52	1	0	1.751041	3.204431	4.817938
53	1	0	-0.316540	-0.177964	3.154051
54	1	0	2.679842	3.719440	2.608875
55	1	0	0.250209	1.227920	5.098860
56	1	0	1.228432	-3.681551	-4.797334
57	1	0	-0.912590	-0.565111	-2.727250
58	1	0	2.680725	-3.888658	-2.808249
59	1	0	-0.625513	-1.971913	-4.784853
60	1	0	-4.447097	-2.926699	2.893068
61	1	0	-3.354307	-1.939802	3.879219
62	1	0	-4.343930	-1.169802	2.633116
63	1	0	-3.954725	-4.434062	0.427461
64	1	0	-3.469955	-3.882502	-1.186089
65	1	0	-2.238015	-4.419948	-0.036284
66	1	0	-4.289472	-0.636632	0.395546
67	1	0	-4.476408	-1.647849	-1.050622
68	1	0	-5.236403	-2.138042	0.476180
69	1	0	-4.342157	4.116760	-0.328580
70	1	0	-4.567612	2.445286	0.231629
71	1	0	-3.805770	3.637313	1.291927
72	1	0	-1.884183	5.031744	-0.570788
73	1	0	-1.486839	4.333546	1.014431
74	1	0	-0.533346	3.884976	-0.403245
75	1	0	-4.595670	2.419919	-2.313627
76	1	0	-3.623029	1.186451	-3.137146
77	1	0	-4.098553	0.947419	-1.450618
78	1	0	-2.021207	2.881550	-3.805128
79	1	0	-2.748430	4.216868	-2.895926
80	1	0	-1.046445	3.776711	-2.631469
81	1	0	-1.305744	-3.159858	3.341224
82	1	0	-2.276882	-4.368993	2.477939
83	1	0	-0.886765	-3.595208	1.679576



Zero-point correction=  
Thermal correction to Energy=  
Thermal correction to Enthalpy=

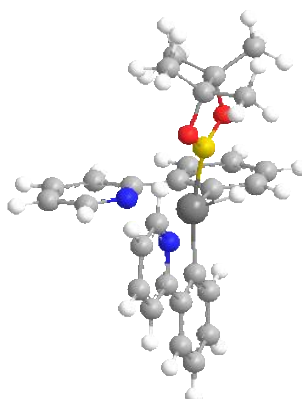
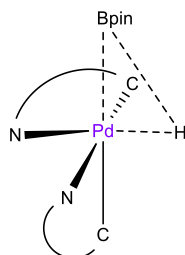
0.510909 (Hartree/Particle)  
0.541751  
0.542695

Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.448632  
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1495.544217  
 Sum of electronic and thermal Energies= -1495.513375  
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1495.512431  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1495.606495

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	46	0	-0.367491	-0.004254	-0.456750
2	5	0	1.695428	-0.504605	-0.393934
3	7	0	-0.465928	0.757021	1.601451
4	6	0	-0.598058	2.053106	4.044627
5	6	0	-0.824702	0.088084	2.704584
6	6	0	-0.164016	2.079622	1.664899
7	6	0	-0.228698	2.747465	2.900334
8	6	0	-0.903961	0.692202	3.953224
9	6	0	-2.469288	0.339468	-0.827232
10	6	0	-5.272469	0.419558	-1.258875
11	6	0	-3.115425	1.521838	-1.208522
12	6	0	-3.268011	-0.820013	-0.672450
13	6	0	-4.660620	-0.772424	-0.887434
14	6	0	-4.495879	1.571714	-1.420048
15	6	0	0.228147	1.876611	-0.770807
16	6	0	0.897322	4.607625	-0.953596
17	6	0	0.577630	2.442822	-2.001916
18	6	0	0.214892	2.696337	0.386646
19	6	0	0.554837	4.058665	0.275517
20	6	0	0.905489	3.795748	-2.093465
21	7	0	-1.243942	-1.998945	-0.079170
22	6	0	-2.532341	-4.425735	0.299390
23	6	0	-0.553866	-3.087680	0.299047
24	6	0	-2.590728	-2.068885	-0.275817
25	6	0	-3.246649	-3.300593	-0.087426
26	6	0	-1.154769	-4.324415	0.503630
27	8	0	2.198983	-1.477672	0.461564
28	8	0	2.697292	0.029723	-1.174774
29	6	0	3.981244	-0.436263	-0.677752
30	6	0	3.583401	-1.752284	0.086728
31	6	0	4.918039	-0.629952	-1.869912
32	6	0	4.526059	0.665003	0.243514
33	6	0	3.563745	-2.996592	-0.811994
34	6	0	4.379655	-2.038251	1.358945
35	1	0	-0.169375	-0.354351	-1.945446
36	1	0	-0.648644	2.567310	5.000456
37	1	0	-1.052903	-0.963926	2.565609
38	1	0	0.007879	3.803456	2.959801
39	1	0	-1.197516	0.113809	4.822860
40	1	0	-6.346481	0.450611	-1.423686
41	1	0	-2.531616	2.429781	-1.348197
42	1	0	-5.278831	-1.658989	-0.769044
43	1	0	-4.969885	2.506734	-1.713483
44	1	0	1.155760	5.660460	-1.025815
45	1	0	0.600460	1.825421	-2.892516
46	1	0	0.548689	4.697263	1.154622
47	1	0	1.172802	4.218909	-3.059003
48	1	0	-3.045550	-5.373233	0.441609
49	1	0	0.510707	-2.936526	0.441622
50	1	0	-4.316106	-3.370137	-0.245060
51	1	0	-0.556936	-5.176771	0.809162
52	1	0	5.884794	-1.037199	-1.550299
53	1	0	4.486949	-1.299229	-2.617900
54	1	0	5.100871	0.336581	-2.350580
55	1	0	5.529981	0.427809	0.613086
56	1	0	4.576865	1.602075	-0.319268
57	1	0	3.866098	0.824921	1.101794

58	1	0	4.574558	-3.301249	-1.104073
59	1	0	3.104353	-3.827152	-0.265568
60	1	0	2.977033	-2.821217	-1.718986
61	1	0	3.998870	-2.947958	1.835358
62	1	0	5.440318	-2.196547	1.130155
63	1	0	4.297312	-1.221575	2.079629

## TS3



-568.8916

Zero-point correction=

0.509063 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy=

0.539796

Thermal correction to Enthalpy=

0.540740

Thermal correction to Gibbs Free Energy=

0.446557

Sum of electronic and zero-point Energies=

-1495.542360

Sum of electronic and thermal Energies=

-1495.511628

Sum of electronic and thermal Enthalpies=

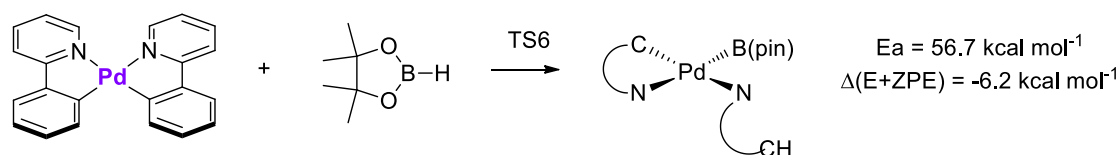
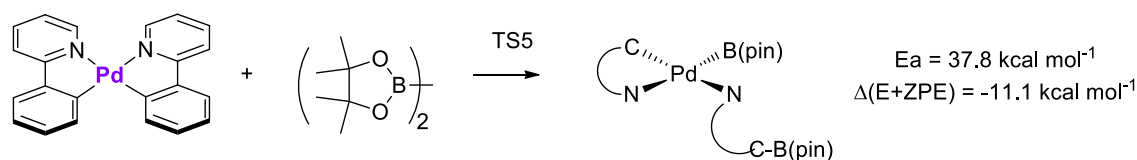
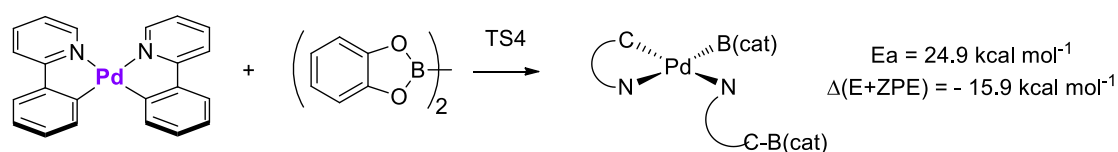
-1495.510684

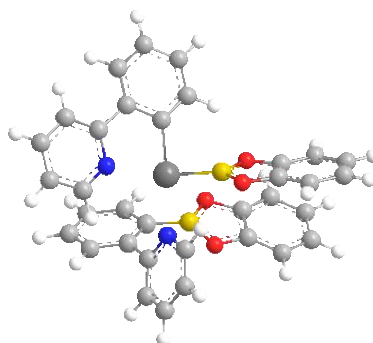
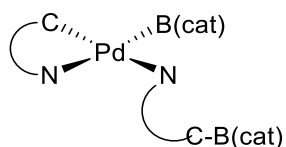
Sum of electronic and thermal Free Energies=

-1495.604866

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	46	0	0.313819	0.074512	-0.436548
2	5	0	-1.776952	0.508163	-0.444908
3	7	0	0.528026	-0.782171	1.636001
4	6	0	0.901582	-2.204513	3.982845
5	6	0	0.874207	-0.151070	2.764155
6	6	0	0.360696	-2.128486	1.625341
7	6	0	0.549812	-2.861464	2.810804
8	6	0	1.069608	-0.817182	3.968470
9	6	0	2.413798	-0.207755	-0.880228
10	6	0	5.214110	-0.184706	-1.373248
11	6	0	3.091777	-1.351871	-1.323196
12	6	0	3.186289	0.967593	-0.689328
13	6	0	4.574767	0.969338	-0.935841
14	6	0	4.467448	-1.350758	-1.567586
15	6	0	-0.079582	-1.852570	-0.801071
16	6	0	-0.562294	-4.611379	-1.089469
17	6	0	-0.388863	-2.393461	-2.052916
18	6	0	-0.001028	-2.710832	0.323662
19	6	0	-0.251168	-4.087340	0.159146
20	6	0	-0.626268	-3.760927	-2.198304
21	7	0	1.143374	2.083119	-0.039800
22	6	0	2.395610	4.513699	0.440539
23	6	0	0.436166	3.149650	0.370383
24	6	0	2.489908	2.183043	-0.231656
25	6	0	3.126994	3.415132	0.012300
26	6	0	1.017854	4.386104	0.626020
27	8	0	-2.299827	1.696117	0.038864

28	8	0	-2.774683	-0.372026	-0.795499
29	6	0	-4.042807	0.150209	-0.311615
30	6	0	-3.742066	1.690236	-0.188024
31	6	0	-5.132420	-0.223321	-1.315658
32	6	0	-4.317237	-0.528236	1.038275
33	6	0	-3.987974	2.468494	-1.487775
34	6	0	-4.419115	2.397437	0.984552
35	1	0	-0.475747	0.533392	-1.728223
36	1	0	1.048511	-2.769032	4.899615
37	1	0	0.996102	0.925369	2.684805
38	1	0	0.429616	-3.938550	2.810105
39	1	0	1.346193	-0.266386	4.861474
40	1	0	6.284477	-0.175247	-1.562743
41	1	0	2.536492	-2.272291	-1.488929
42	1	0	5.168790	1.868745	-0.793862
43	1	0	4.960147	-2.258005	-1.912956
44	1	0	-0.752072	-5.675481	-1.200140
45	1	0	-0.444948	-1.745316	-2.920751
46	1	0	-0.202198	-4.758058	1.012623
47	1	0	-0.865150	-4.164318	-3.179663
48	1	0	2.895137	5.461163	0.625564
49	1	0	-0.630308	2.987710	0.479310
50	1	0	4.196180	3.506312	-0.135241
51	1	0	0.404513	5.218526	0.954995
52	1	0	-6.099920	0.199828	-1.020197
53	1	0	-4.891202	0.125536	-2.322257
54	1	0	-5.236251	-1.312465	-1.353313
55	1	0	-5.292911	-0.241065	1.445500
56	1	0	-4.307496	-1.613202	0.896084
57	1	0	-3.544640	-0.278127	1.772050
58	1	0	-5.057293	2.567044	-1.704455
59	1	0	-3.564565	3.473124	-1.388389
60	1	0	-3.503578	1.981340	-2.339579
61	1	0	-4.117049	3.450031	1.005332
62	1	0	-5.510269	2.363173	0.883594
63	1	0	-4.144029	1.948125	1.941599

**Pd: METATESIS**



```

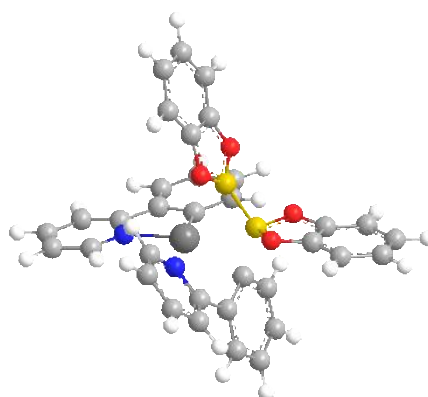
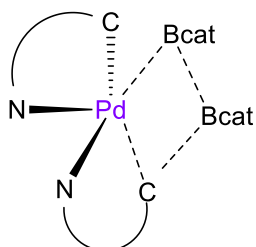
Zero-point correction=                0.509364 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=          0.543905
Thermal correction to Enthalpy=        0.544850
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.438722
Sum of electronic and zero-point Energies= -1896.626372
Sum of electronic and thermal Energies=   -1896.591831
Sum of electronic and thermal Enthalpies=  -1896.590887
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1896.697015

```

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	46	0	-0.902277	0.530097	0.461978
2	5	0	0.853745	-1.752123	-1.478602
3	5	0	1.000511	1.102133	0.724795
4	7	0	-3.169115	0.478932	0.552437
5	6	0	-5.860280	1.041018	0.935565
6	6	0	-3.959290	-0.370141	1.219664
7	6	0	-3.680174	1.636359	0.061745
8	6	0	-5.042521	1.932789	0.253316
9	6	0	-5.314471	-0.143307	1.434601
10	6	0	-0.648165	-2.142388	-1.537529
11	6	0	-3.259793	-3.150459	-1.920932
12	6	0	-1.254163	-2.150179	-2.807357
13	6	0	-1.400032	-2.629073	-0.440360
14	6	0	-2.684056	-3.149175	-0.649796
15	6	0	-2.546338	-2.635805	-3.002776
16	6	0	-1.331719	2.228919	-0.556516
17	6	0	-2.302936	4.434196	-2.078846
18	6	0	-0.465910	3.077169	-1.267118
19	6	0	-2.726329	2.518014	-0.638102
20	6	0	-3.189704	3.609245	-1.396414
21	6	0	-0.936061	4.161527	-2.013058
22	7	0	-0.546281	-1.415771	1.506652
23	6	0	-0.302226	-3.763469	2.999299
24	6	0	-0.083382	-1.389753	2.769963
25	6	0	-0.875717	-2.608229	0.955730
26	6	0	-0.767455	-3.797870	1.687935
27	6	0	0.051378	-2.533937	3.551370
28	8	0	1.758073	-2.118447	-0.482930
29	8	0	1.514141	-1.176690	-2.561823
30	8	0	1.522990	1.267858	2.032747
31	8	0	2.023931	1.388070	-0.200084
32	6	0	2.999644	-1.760641	-0.965283
33	6	0	2.849089	-1.186810	-2.228776
34	6	0	3.136995	1.739397	0.529796
35	6	0	2.832166	1.665286	1.889397
36	6	0	4.389401	2.121723	0.080164
37	6	0	5.343793	2.435585	1.060630
38	6	0	3.764457	1.972483	2.866586
39	6	0	5.038363	2.362920	2.424209
40	6	0	4.240508	-1.918876	-0.373449
41	6	0	3.932781	-0.743988	-2.966949



42	6	0	5.197818	-0.902159	-2.380026
43	6	0	5.348127	-1.475714	-1.111942
44	1	0	-6.911407	1.272583	1.086232
45	1	0	-3.476349	-1.267256	1.595653
46	1	0	-5.451612	2.867224	-0.111910
47	1	0	-5.914177	-0.864859	1.979899
48	1	0	-4.262493	-3.545446	-2.060278
49	1	0	-0.687056	-1.779886	-3.656118
50	1	0	-3.247679	-3.531979	0.197098
51	1	0	-2.987833	-2.624740	-3.995491
52	1	0	-2.675623	5.271293	-2.663350
53	1	0	0.600390	2.886304	-1.253634
54	1	0	-4.254913	3.808393	-1.477314
55	1	0	-0.229149	4.791843	-2.548651
56	1	0	-0.208224	-4.680649	3.574126
57	1	0	0.196081	-0.412064	3.145489
58	1	0	-1.031810	-4.736123	1.211734
59	1	0	0.427372	-2.452664	4.566014
60	1	0	4.616827	2.165230	-0.979526
61	1	0	6.339453	2.741667	0.751796
62	1	0	3.514997	1.917617	3.921542
63	1	0	5.799694	2.615114	3.157187
64	1	0	4.345380	-2.362057	0.611171
65	1	0	3.803189	-0.300150	-3.948348
66	1	0	6.078228	-0.572102	-2.923987
67	1	0	6.342102	-1.578207	-0.686659

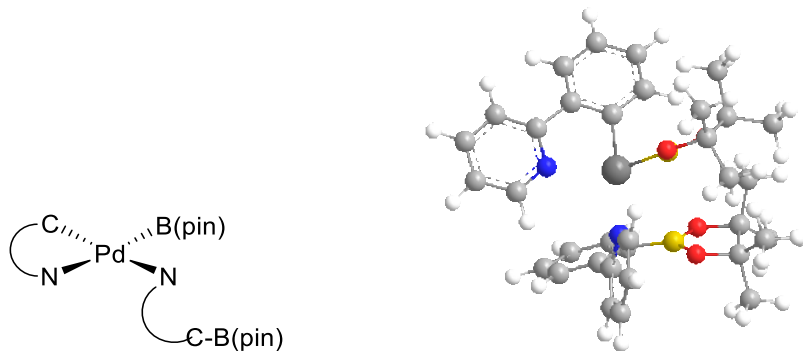


TS4

-128.6158  
 Zero-point correction= 0.507692 (Hartree/Particle)  
 Thermal correction to Energy= 0.541133  
 Thermal correction to Enthalpy= 0.542077  
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.441394  
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1896.561219  
 Sum of electronic and thermal Energies= -1896.527778  
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1896.526834  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1896.627518

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	46	0	-0.762607	-0.717510	-0.001531
2	7	0	-2.764993	-1.257644	0.315289
3	6	0	-5.396575	-2.122023	0.469095
4	6	0	-3.265056	-1.716307	1.474513
5	6	0	-3.545862	-1.225008	-0.802972
6	6	0	-4.878351	-1.658342	-0.732851
7	6	0	-4.576352	-2.155392	1.600115
8	6	0	-1.501110	-0.380615	-1.833008

9	6	0	-2.800927	0.024066	-4.295473
10	6	0	-0.812575	0.191368	-2.903720
11	6	0	-2.867688	-0.714636	-1.989054
12	6	0	-3.505621	-0.516602	-3.226560
13	6	0	-1.460510	0.385951	-4.127669
14	1	0	-6.427831	-2.458468	0.524822
15	1	0	-2.581876	-1.729844	2.315373
16	1	0	-5.496660	-1.632909	-1.622690
17	1	0	-4.937893	-2.514210	2.557621
18	1	0	-3.295564	0.177597	-5.250410
19	1	0	0.216723	0.513823	-2.790354
20	1	0	-4.554151	-0.773441	-3.352944
21	1	0	-0.912600	0.831993	-4.954043
22	5	0	1.523758	0.436328	-0.261985
23	5	0	0.292203	1.599378	0.194693
24	8	0	2.632062	0.550009	0.737068
25	8	0	2.103058	0.910293	-1.552599
26	8	0	-0.027091	1.999185	1.512358
27	8	0	-0.263191	2.529115	-0.702798
28	6	0	3.758931	0.763220	0.006307
29	6	0	3.448622	0.976113	-1.349876
30	6	0	-0.901567	3.477386	0.052112
31	6	0	-0.755624	3.158102	1.404077
32	6	0	-1.597872	4.601409	-0.362589
33	6	0	-2.150954	5.408723	0.643070
34	6	0	-1.295219	3.948491	2.406137
35	6	0	-2.002545	5.090083	1.998210
36	6	0	5.069864	0.806178	0.456299
37	6	0	4.439265	1.236174	-2.283330
38	6	0	5.771168	1.282595	-1.830650
39	6	0	6.079904	1.071857	-0.487024
40	1	0	-1.702076	4.841108	-1.415720
41	1	0	-2.702781	6.301326	0.362053
42	1	0	-1.166508	3.697660	3.454389
43	1	0	-2.439596	5.740053	2.751075
44	1	0	5.298976	0.645636	1.505738
45	1	0	4.186195	1.403924	-3.326122
46	1	0	6.567245	1.486724	-2.541952
47	1	0	7.115297	1.113316	-0.158661
48	6	0	1.398360	-1.359222	-0.474764
49	6	0	2.512839	-3.961574	-0.849371
50	6	0	1.720699	-1.861576	-1.750243
51	6	0	1.627499	-2.248754	0.621317
52	6	0	2.189192	-3.516429	0.432196
53	6	0	2.267969	-3.131662	-1.942656
54	7	0	0.091159	-1.076927	2.022766
55	6	0	1.449984	-1.670664	4.367618
56	6	0	-0.339298	-0.596080	3.198407
57	6	0	1.217384	-1.823607	1.973004
58	6	0	1.915402	-2.142688	3.146091
59	6	0	0.302174	-0.874922	4.399653
60	1	0	2.941943	-4.949946	-0.990093
61	1	0	1.582365	-1.219016	-2.611673
62	1	0	2.342150	-4.172940	1.285377
63	1	0	2.512347	-3.467417	-2.947294
64	1	0	1.986704	-1.900814	5.283743
65	1	0	-1.216220	0.041682	3.159855
66	1	0	2.827854	-2.724892	3.083037
67	1	0	-0.079112	-0.464475	5.328660



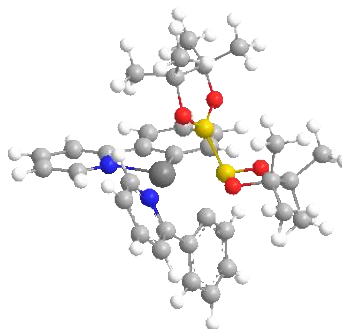
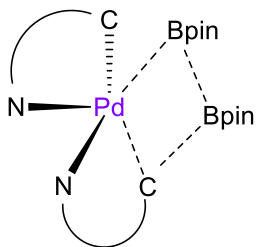
```

Zero-point correction=                0.686967 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=          0.728434
Thermal correction to Enthalpy=        0.729378
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.611676
Sum of electronic and zero-point Energies= -1906.110732
Sum of electronic and thermal Energies=   -1906.069265
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1906.068321
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1906.186023

```

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	46	0	-0.832284	0.534949	0.303644
2	5	0	0.798142	1.700702	0.521589
3	7	0	-3.119263	0.180532	0.400868
4	6	0	-5.840995	0.662920	0.705271
5	6	0	-3.828058	-0.444865	1.347734
6	6	0	-3.732810	1.075090	-0.413722
7	6	0	-5.108795	1.330167	-0.269099
8	6	0	-5.192197	-0.248679	1.540019
9	6	0	-1.454995	1.699815	-1.230872
10	6	0	-2.633452	2.997534	-3.479695
11	6	0	-0.675143	2.312712	-2.226266
12	6	0	-2.869246	1.747135	-1.404175
13	6	0	-3.436331	2.391440	-2.519284
14	6	0	-1.246525	2.951316	-3.330478
15	8	0	0.948813	2.370098	1.736899
16	8	0	1.838409	2.037922	-0.337663
17	6	0	2.212250	3.088060	1.740715
18	6	0	2.531805	3.199567	0.203788
19	6	0	3.222984	2.231412	2.517345
20	6	0	2.002538	4.420653	2.460938
21	6	0	4.012145	3.106595	-0.164115
22	6	0	1.914075	4.440954	-0.456492
23	1	0	-6.903087	0.862442	0.821763
24	1	0	-3.270048	-1.132924	1.975621
25	1	0	-5.591734	2.067666	-0.899773
26	1	0	-5.721042	-0.785955	2.320884
27	1	0	-3.084465	3.485047	-4.340240
28	1	0	0.404393	2.288594	-2.138183
29	1	0	-4.514402	2.394307	-2.658960
30	1	0	-0.604113	3.410326	-4.079758
31	1	0	4.194046	2.730803	2.608394
32	1	0	2.837735	2.054731	3.527250
33	1	0	3.374456	1.259225	2.038875
34	1	0	1.747254	4.234486	3.509563
35	1	0	2.914174	5.029941	2.438577
36	1	0	1.187094	4.993942	2.014675
37	1	0	4.122159	3.140717	-1.253085
38	1	0	4.571814	3.950345	0.256970
39	1	0	4.466495	2.179270	0.191434
40	1	0	2.411253	5.360716	-0.129349

41	1	0	2.024948	4.359978	-1.542296
42	1	0	0.845619	4.520208	-0.236084
43	5	0	1.126897	-2.313352	-1.038538
44	6	0	-0.355357	-2.743438	-0.791662
45	6	0	-2.899949	-3.946154	-0.516411
46	6	0	-1.058729	-3.245520	-1.902214
47	6	0	-0.979186	-2.823264	0.475408
48	6	0	-2.227997	-3.449131	0.600445
49	6	0	-2.318524	-3.829462	-1.778314
50	7	0	-0.209842	-0.948148	1.869950
51	6	0	0.487046	-2.675608	3.957555
52	6	0	0.286142	-0.476717	3.030300
53	6	0	-0.362931	-2.286230	1.726850
54	6	0	-0.021902	-3.169218	2.760600
55	6	0	0.642988	-1.298095	4.095775
56	8	0	2.070576	-2.099554	-0.065387
57	8	0	1.645686	-2.287018	-2.309185
58	6	0	3.378460	-2.117821	-0.707587
59	6	0	3.027059	-1.841671	-2.226163
60	6	0	3.962142	-3.514856	-0.453893
61	6	0	4.251334	-1.053856	-0.046852
62	6	0	3.041599	-0.356980	-2.608991
63	6	0	3.845851	-2.648539	-3.235042
64	1	0	-3.872406	-4.416915	-0.398097
65	1	0	-0.587254	-3.187699	-2.878632
66	1	0	-2.685250	-3.530896	1.583211
67	1	0	-2.835026	-4.205131	-2.657613
68	1	0	0.757931	-3.353043	4.762909
69	1	0	0.402481	0.600227	3.081422
70	1	0	-0.152770	-4.234907	2.604795
71	1	0	1.033639	-0.858068	5.007818
72	1	0	4.978262	-3.608367	-0.851893
73	1	0	3.997809	-3.693027	0.625555
74	1	0	3.340403	-4.295614	-0.903640
75	1	0	3.770879	-0.074949	-0.088451
76	1	0	4.415631	-1.313949	1.004499
77	1	0	5.230237	-0.991065	-0.536699
78	1	0	4.064736	0.034757	-2.642419
79	1	0	2.603582	-0.250728	-3.606856
80	1	0	2.458193	0.253483	-1.915191
81	1	0	3.502825	-2.417095	-4.248589
82	1	0	4.909316	-2.390303	-3.171810
83	1	0	3.738215	-3.724856	-3.081028



## TS5

-289.0712

Zero-point correction=

0.684380 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy=

0.724952

Thermal correction to Enthalpy=

0.725896

Thermal correction to Gibbs Free Energy=

0.612332

Sum of electronic and zero-point Energies=

-1906.028908

Sum of electronic and thermal Energies=

-1905.988336

Sum of electronic and thermal Enthalpies=

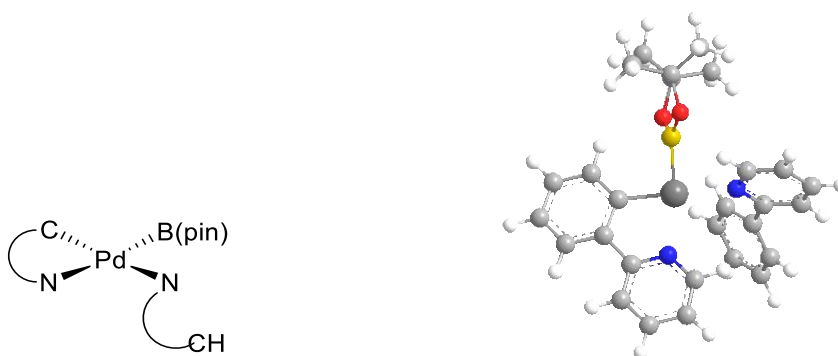
-1905.987392

Sum of electronic and thermal Free Energies=

-1906.100956

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	46	0	-0.858328	-0.619222	-0.031198
2	7	0	-2.878363	-0.954350	0.450718
3	6	0	-5.578652	-1.508394	0.779873
4	6	0	-3.319738	-1.563797	1.563975
5	6	0	-3.757732	-0.610668	-0.535612
6	6	0	-5.124373	-0.886501	-0.375671
7	6	0	-4.660445	-1.857239	1.774611
8	6	0	-1.729775	0.168221	-1.650103
9	6	0	-3.208268	1.193674	-3.815819
10	6	0	-1.082234	0.849256	-2.684227
11	6	0	-3.139246	0.037724	-1.687156
12	6	0	-3.868062	0.547444	-2.778155
13	6	0	-1.818308	1.350519	-3.760787
14	1	0	-6.636064	-1.724028	0.903917
15	1	0	-2.562620	-1.821871	2.295533
16	1	0	-5.820336	-0.616553	-1.161669
17	1	0	-4.970316	-2.348181	2.690876
18	1	0	-3.772108	1.586122	-4.657619
19	1	0	-0.010640	1.015193	-2.644276
20	1	0	-4.949949	0.447165	-2.813271
21	1	0	-1.301872	1.876526	-4.560285
22	6	0	0.973048	-1.560113	-0.952068
23	6	0	1.568911	-4.147951	-1.990814
24	6	0	1.005231	-1.819157	-2.332977
25	6	0	1.203054	-2.678374	-0.097259
26	6	0	1.519385	-3.942570	-0.612274
27	6	0	1.297586	-3.082824	-2.851323
28	7	0	0.141127	-1.551300	1.719115
29	6	0	1.584787	-2.886304	3.674533
30	6	0	-0.026691	-1.247591	3.013220
31	6	0	1.055222	-2.480796	1.356334
32	6	0	1.786593	-3.175316	2.330488
33	6	0	0.666132	-1.895840	4.029795
34	1	0	1.800409	-5.133369	-2.386612
35	1	0	0.842134	-0.998251	-3.021978
36	1	0	1.686763	-4.779062	0.062477
37	1	0	1.322546	-3.233991	-3.928130
38	1	0	2.152748	-3.410906	4.438085
39	1	0	-0.729247	-0.448980	3.225185
40	1	0	2.526437	-3.906453	2.024077
41	1	0	0.499187	-1.619677	5.065653
42	5	0	0.488315	1.459564	0.372086
43	8	0	0.354276	1.664964	1.744173
44	8	0	0.043635	2.571007	-0.323752
45	6	0	-0.279405	3.643157	0.588486
46	6	0	-0.350941	2.906919	1.989989
47	6	0	0.850197	4.679268	0.483781
48	6	0	-1.590888	4.283198	0.122603
49	6	0	-1.779171	2.538219	2.422905
50	6	0	0.351078	3.632786	3.141336
51	5	0	1.511736	0.191722	-0.385345
52	8	0	2.613389	-0.148134	0.513230
53	8	0	2.100103	0.788311	-1.575291
54	6	0	3.530656	0.701383	-1.500538
55	6	0	3.799813	0.495511	0.047662
56	6	0	4.031338	-0.477227	-2.355849
57	6	0	4.102491	2.000144	-2.084233
58	6	0	3.960359	1.824592	0.810840
59	6	0	4.994517	-0.407677	0.379184
60	1	0	0.931308	5.005691	-0.557792
61	1	0	0.654901	5.559110	1.107192
62	1	0	1.814828	4.255302	0.775447

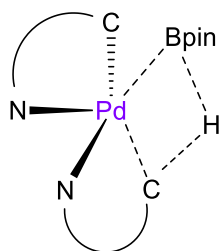
63	1	0	-1.905461	5.085623	0.800691
64	1	0	-1.446195	4.717102	-0.872011
65	1	0	-2.395613	3.548082	0.049431
66	1	0	-1.728757	1.924272	3.329313
67	1	0	-2.377999	3.426571	2.652381
68	1	0	-2.293214	1.959155	1.650703
69	1	0	-0.122294	4.599998	3.348139
70	1	0	0.286432	3.024035	4.049603
71	1	0	1.409076	3.800116	2.928257
72	1	0	3.635850	-0.370687	-3.371728
73	1	0	5.126272	-0.489579	-2.417430
74	1	0	3.696253	-1.440115	-1.965760
75	1	0	5.194494	2.038403	-1.985755
76	1	0	3.858756	2.057817	-3.151061
77	1	0	3.673529	2.879452	-1.598540
78	1	0	3.937416	1.615870	1.885362
79	1	0	4.904439	2.329267	0.573691
80	1	0	3.138627	2.508962	0.585413
81	1	0	5.933834	0.011002	-0.002557
82	1	0	5.085558	-0.502791	1.467096
83	1	0	4.864341	-1.410271	-0.034864



Zero-point correction=	0.514060 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.545495
Thermal correction to Enthalpy=	0.546439
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.448910
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1495.606651
Sum of electronic and thermal Energies=	-1495.575216
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1495.574272
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1495.671802

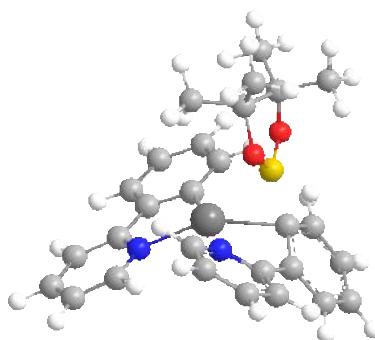
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	46	0	0.165327	0.341028	-0.274396
2	7	0	2.323211	0.855825	-0.740966
3	6	0	4.729620	1.931540	-1.602811
4	6	0	3.289731	0.069360	-1.227053
5	6	0	2.513898	2.197038	-0.656592
6	6	0	3.728599	2.753172	-1.099848
7	6	0	4.517522	0.553160	-1.667012
8	6	0	0.164933	2.311150	0.195175
9	6	0	0.527906	5.077984	0.787455
10	6	0	-0.846559	3.083281	0.793669
11	6	0	1.396279	2.976248	-0.084699
12	6	0	1.558261	4.342704	0.212542
13	6	0	-0.677316	4.439396	1.083957
14	1	0	5.666340	2.363710	-1.945122
15	1	0	3.062390	-0.992778	-1.259224
16	1	0	3.883709	3.824771	-1.061700
17	1	0	5.272894	-0.125542	-2.049651

18	1	0	0.669327	6.131807	1.013040
19	1	0	-1.786380	2.613040	1.061156
20	1	0	2.502920	4.841431	0.013416
21	1	0	-1.488565	4.997216	1.547863
22	5	0	-1.833595	0.211873	-0.062489
23	8	0	-2.667539	-0.044269	-1.147179
24	8	0	-2.566716	0.267285	1.115805
25	6	0	-3.928064	-0.162930	0.840039
26	6	0	-4.049070	0.077258	-0.710823
27	6	0	-4.013179	-1.644900	1.234030
28	6	0	-4.881587	0.660647	1.705331
29	6	0	-4.507755	1.496631	-1.075996
30	6	0	-4.889248	-0.951566	-1.467809
31	1	0	-0.142599	-1.342731	1.827065
32	1	0	-3.724991	-1.749728	2.284903
33	1	0	-5.027456	-2.041432	1.113916
34	1	0	-3.328142	-2.252483	0.634160
35	1	0	-5.926436	0.400385	1.497254
36	1	0	-4.686236	0.455691	2.763117
37	1	0	-4.751336	1.732993	1.542009
38	1	0	-4.377440	1.644342	-2.152710
39	1	0	-5.562979	1.659683	-0.829929
40	1	0	-3.906482	2.252045	-0.561107
41	1	0	-5.931604	-0.936805	-1.127568
42	1	0	-4.881461	-0.715660	-2.537348
43	1	0	-4.497415	-1.964063	-1.343374
44	6	0	0.829388	-1.768738	2.052450
45	6	0	3.329031	-2.866974	2.655350
46	6	0	1.406752	-1.556170	3.304322
47	6	0	1.499208	-2.537870	1.085987
48	6	0	2.752478	-3.087526	1.405246
49	6	0	2.655754	-2.100819	3.609365
50	7	0	0.224482	-1.812450	-0.880019
51	6	0	0.416208	-4.336253	-2.059728
52	6	0	-0.351645	-2.070721	-2.070255
53	6	0	0.888448	-2.807205	-0.241383
54	6	0	0.989814	-4.084424	-0.818509
55	6	0	-0.273285	-3.308196	-2.701019
56	1	0	4.305432	-3.287288	2.880711
57	1	0	0.875376	-0.960551	4.041120
58	1	0	3.290872	-3.668955	0.661236
59	1	0	3.103344	-1.927914	4.584402
60	1	0	0.490915	-5.322718	-2.509127
61	1	0	-0.903330	-1.246579	-2.507554
62	1	0	1.496647	-4.872561	-0.272608
63	1	0	-0.750915	-3.455407	-3.664093



TS6

-793.5731  
 Zero-point correction=  
 Thermal correction to Energy=  
 Thermal correction to Enthalpy=



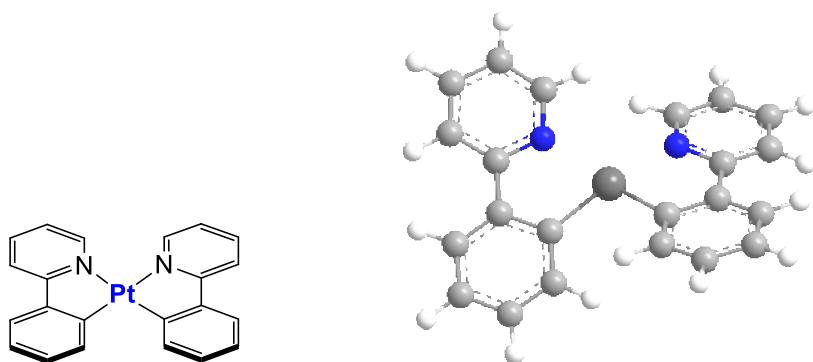
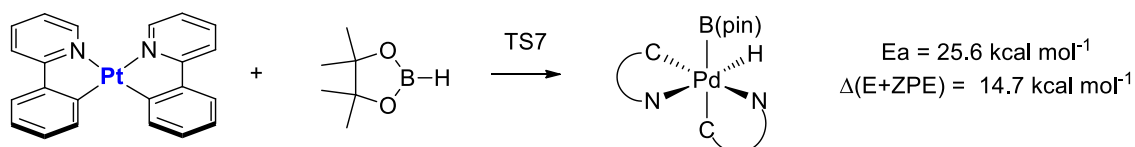
0.509410 (Hartree/Particle)  
 0.539874  
 0.540818

Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.448936  
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1495.504206  
 Sum of electronic and thermal Energies= -1495.473742  
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1495.472798  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1495.564680

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	46	0	-0.490564	0.258146	0.073145
2	7	0	-2.433837	0.858317	-0.585898
3	6	0	-5.055601	1.493020	-1.223905
4	6	0	-2.740760	2.065913	-1.082176
5	6	0	-3.410784	-0.063286	-0.369553
6	6	0	-4.741309	0.247920	-0.695452
7	6	0	-4.038398	2.429853	-1.420558
8	6	0	-1.559245	-1.426305	0.504882
9	6	0	-3.328335	-3.592882	0.982704
10	6	0	-1.094303	-2.640588	1.018378
11	6	0	-2.944844	-1.324973	0.208709
12	6	0	-3.814670	-2.403041	0.454348
13	6	0	-1.963344	-3.709982	1.256835
14	1	0	-6.084950	1.734201	-1.474390
15	1	0	-1.911863	2.753974	-1.200251
16	1	0	-5.522757	-0.483465	-0.526014
17	1	0	-4.239938	3.418129	-1.819717
18	1	0	-4.004107	-4.422621	1.171386
19	1	0	-0.035411	-2.773119	1.204599
20	1	0	-4.874684	-2.319420	0.229082
21	1	0	-1.569259	-4.642355	1.655654
22	5	0	1.713746	-0.639279	0.153336
23	8	0	2.162413	-0.233149	-1.128206
24	8	0	1.797672	-2.040518	0.303370
25	6	0	2.602726	-2.528831	-0.794111
26	6	0	2.354380	-1.438125	-1.906189
27	6	0	4.062179	-2.572777	-0.313524
28	6	0	2.126821	-3.937140	-1.150519
29	6	0	1.072369	-1.688451	-2.716094
30	6	0	3.530804	-1.203528	-2.855046
31	1	0	2.458932	-0.061106	1.044200
32	1	0	4.118330	-3.188813	0.589662
33	1	0	4.728164	-3.006191	-1.067871
34	1	0	4.428254	-1.571593	-0.063810
35	1	0	2.656901	-4.319656	-2.030709
36	1	0	2.328202	-4.616284	-0.315038
37	1	0	1.053136	-3.957026	-1.349764
38	1	0	0.868343	-0.807420	-3.333822
39	1	0	1.173275	-2.554935	-3.379169
40	1	0	0.212469	-1.845728	-2.058092
41	1	0	3.764879	-2.110675	-3.424931
42	1	0	3.273348	-0.413684	-3.568601
43	1	0	4.426455	-0.888036	-2.314984
44	6	0	1.203796	0.306236	1.544599
45	6	0	1.419234	1.533434	4.149228
46	6	0	1.054308	-0.450693	2.775036
47	6	0	1.330097	1.759262	1.714803
48	6	0	1.481749	2.305399	3.004538
49	6	0	1.169872	0.147609	4.005816
50	7	0	0.592638	2.119220	-0.516289
51	6	0	2.024850	4.473870	-0.822379
52	6	0	0.629253	2.744759	-1.700253
53	6	0	1.325464	2.590545	0.531429
54	6	0	2.046443	3.798629	0.386624
55	6	0	1.316357	3.934410	-1.906458
56	1	0	1.500583	1.985327	5.132408
57	1	0	0.877317	-1.516363	2.707870
58	1	0	1.584317	3.385336	3.090975



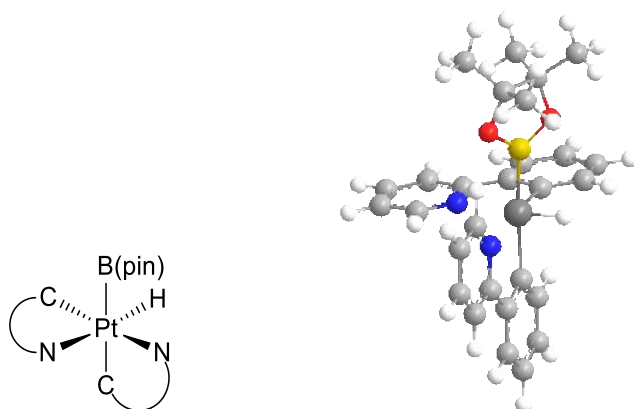
59	1	0	1.049858	-0.468752	4.894617
60	1	0	2.581921	5.400136	-0.937685
61	1	0	0.065675	2.272737	-2.501239
62	1	0	2.644273	4.164388	1.214325
63	1	0	1.298571	4.419754	-2.876334

**Pt: ADICIÓN OXIDANTE**

Zero-point correction=	0.321569 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.340949
Thermal correction to Enthalpy=	0.341893
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.272766
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1076.369977
Sum of electronic and thermal Energies=	-1076.350597
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1076.349653
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1076.418780

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	-1.720958	-1.343145	-0.224554
2	6	0	-4.053948	-2.707603	-0.893119
3	6	0	-2.917327	-0.691998	-0.179594
4	6	0	-1.682080	-2.621762	-0.631936
5	6	0	-2.816202	-3.349922	-0.968222
6	6	0	-4.100314	-1.374956	-0.506442
7	6	0	-1.527825	1.277798	0.296425
8	6	0	-3.856604	2.796396	0.932268
9	6	0	-2.834253	0.719819	0.203126
10	6	0	-1.443548	2.598483	0.771202
11	6	0	-2.580781	3.348281	1.077042
12	6	0	-3.977563	1.478772	0.506611
13	6	0	1.527881	1.277750	-0.296442
14	6	0	3.856744	2.796276	-0.932132
15	6	0	2.834283	0.719738	-0.203035
16	6	0	1.443672	2.598438	-0.771229
17	6	0	2.580945	3.348202	-1.076996

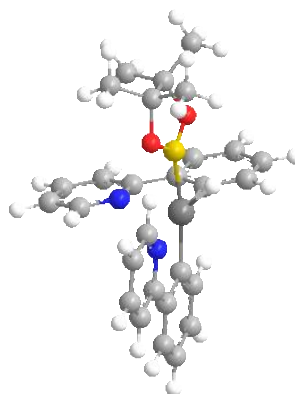
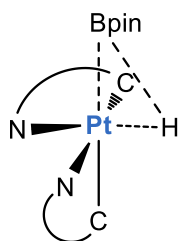
18	6	0	3.977639	1.478659	-0.506454
19	7	0	1.720924	-1.343243	0.224426
20	6	0	4.053814	-2.707672	0.893410
21	6	0	2.917292	-0.692082	0.179691
22	6	0	1.681996	-2.621873	0.631768
23	6	0	2.816068	-3.350017	0.968250
24	6	0	4.100232	-1.375016	0.506765
25	78	0	-0.000007	0.006897	-0.000074
26	1	0	-4.968695	-3.234867	-1.149293
27	1	0	-0.697300	-3.068625	-0.702701
28	1	0	-2.725576	-4.383264	-1.285537
29	1	0	-5.048264	-0.850624	-0.475834
30	1	0	-4.742733	3.378751	1.169340
31	1	0	-0.470658	3.050830	0.923881
32	1	0	-2.470160	4.367848	1.439864
33	1	0	-4.967876	1.036555	0.434634
34	1	0	4.742903	3.378608	-1.169156
35	1	0	0.470804	3.050813	-0.923974
36	1	0	2.470389	4.367770	-1.439836
37	1	0	4.967930	1.036401	-0.434416
38	1	0	4.968518	-3.234924	1.149763
39	1	0	0.697213	-3.068762	0.702326
40	1	0	2.725405	-4.383371	1.285520
41	1	0	5.048173	-0.850658	0.476368



Zero-point correction= 0.512478 (Hartree/Particle)  
 Thermal correction to Energy= 0.543039  
 Thermal correction to Enthalpy= 0.543984  
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.450511  
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1488.018735  
 Sum of electronic and thermal Energies= -1487.988174  
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1487.987229  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1488.080702

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	5	0	1.712663	-0.530257	-0.343910
2	7	0	-0.411262	0.771003	1.624213
3	6	0	-0.477850	2.036228	4.084626
4	6	0	-0.758530	0.091071	2.725806
5	6	0	-0.087104	2.089754	1.696627
6	6	0	-0.119327	2.739402	2.943094
7	6	0	-0.805475	0.680736	3.981721
8	6	0	-2.446755	0.340336	-0.734906
9	6	0	-5.262383	0.445719	-1.088781
10	6	0	-3.095876	1.532174	-1.083673
11	6	0	-3.253006	-0.813240	-0.571655
12	6	0	-4.649850	-0.754502	-0.747829

13	6	0	-4.480418	1.593500	-1.257110
14	6	0	0.259209	1.889251	-0.736452
15	6	0	0.973366	4.619069	-0.915918
16	6	0	0.604226	2.463316	-1.967872
17	6	0	0.279288	2.713019	0.420621
18	6	0	0.638726	4.070176	0.314685
19	6	0	0.953234	3.809628	-2.058503
20	7	0	-1.217746	-1.993707	-0.040400
21	6	0	-2.490621	-4.428461	0.337380
22	6	0	-0.514413	-3.084745	0.310736
23	6	0	-2.569745	-2.065774	-0.207138
24	6	0	-3.216754	-3.301338	-0.019750
25	6	0	-1.109247	-4.323937	0.513395
26	8	0	2.229305	-1.507434	0.508604
27	8	0	2.721460	0.006933	-1.121818
28	6	0	4.003322	-0.451882	-0.623164
29	6	0	3.611174	-1.774032	0.132362
30	6	0	4.948846	-0.632666	-1.810849
31	6	0	4.537739	0.646832	0.308044
32	6	0	3.598233	-3.011853	-0.776206
33	6	0	4.410878	-2.066754	1.401273
34	78	0	-0.340366	0.000659	-0.437559
35	1	0	-0.502869	2.538365	5.047792
36	1	0	-1.003168	-0.955442	2.577238
37	1	0	0.135523	3.790576	3.010825
38	1	0	-1.090992	0.095115	4.849024
39	1	0	-6.340079	0.487280	-1.223891
40	1	0	-2.509329	2.437045	-1.227822
41	1	0	-5.270067	-1.638451	-0.621869
42	1	0	-4.954953	2.535310	-1.526182
43	1	0	1.247969	5.667763	-0.988379
44	1	0	0.604546	1.849021	-2.861569
45	1	0	0.654811	4.703873	1.197283
46	1	0	1.215324	4.232681	-3.025541
47	1	0	-2.997085	-5.379590	0.478801
48	1	0	0.551637	-2.929888	0.434854
49	1	0	-4.289100	-3.371088	-0.156247
50	1	0	-0.502341	-5.177513	0.796316
51	1	0	5.916205	-1.036613	-1.488655
52	1	0	4.525553	-1.299343	-2.565688
53	1	0	5.128803	0.337962	-2.284420
54	1	0	5.542463	0.415493	0.679356
55	1	0	4.582031	1.588434	-0.247770
56	1	0	3.873482	0.794932	1.165211
57	1	0	4.610381	-3.310511	-1.069926
58	1	0	3.141656	-3.848716	-0.236757
59	1	0	3.011777	-2.831051	-1.682346
60	1	0	4.034752	-2.981742	1.871483
61	1	0	5.472061	-2.218529	1.170355
62	1	0	4.325688	-1.255934	2.128284
63	1	0	-0.217824	-0.382777	-1.954935



TS7

-564.1914

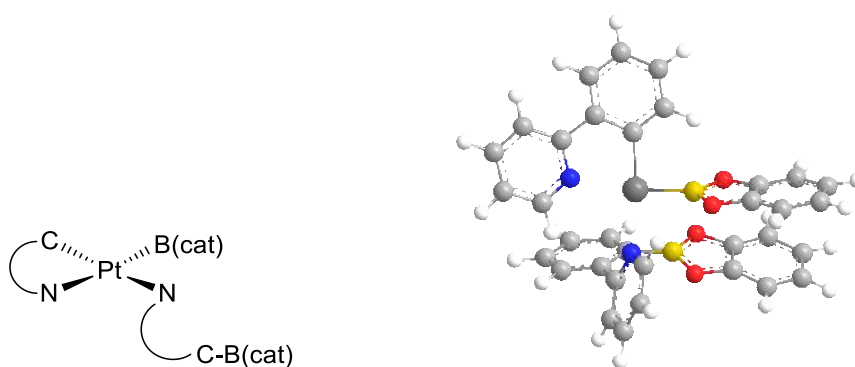
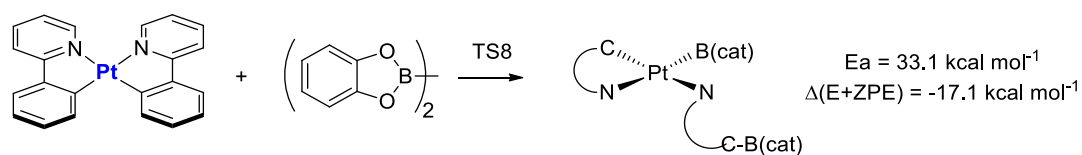
```

Zero-point correction=                0.509639 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=          0.540473
Thermal correction to Enthalpy=        0.541417
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.446138
Sum of electronic and zero-point Energies= -1488.001383
Sum of electronic and thermal Energies= -1487.970548
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1487.969604
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1488.064884

```

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	5	0	-1.710192	0.673280	-0.442840
2	7	0	0.197430	-0.968204	1.626898
3	6	0	0.181552	-2.681471	3.797962
4	6	0	0.444487	-0.507534	2.855856
5	6	0	-0.064250	-2.277989	1.421084
6	6	0	-0.067941	-3.162102	2.518828
7	6	0	0.442964	-1.321709	3.983944
8	6	0	2.425060	-0.334327	-0.507583
9	6	0	5.241755	-0.652274	-0.292952
10	6	0	3.040295	-1.581003	-0.694286
11	6	0	3.272081	0.765045	-0.210152
12	6	0	4.666072	0.598285	-0.102154
13	6	0	4.422979	-1.745241	-0.592935
14	6	0	-0.165924	-1.747076	-1.028741
15	6	0	-0.901771	-4.422959	-1.592693
16	6	0	-0.382969	-2.183921	-2.344594
17	6	0	-0.314813	-2.690913	0.022308
18	6	0	-0.688751	-4.015291	-0.282077
19	6	0	-0.741810	-3.500380	-2.630188
20	7	0	1.274381	2.104695	-0.130947
21	6	0	2.642944	4.469885	0.370340
22	6	0	0.609685	3.264276	0.015718
23	6	0	2.634772	2.078394	-0.030757
24	6	0	3.330649	3.273572	0.223361
25	6	0	1.251009	4.471054	0.266359
26	8	0	-2.150084	1.855998	0.127716
27	8	0	-2.753774	-0.185638	-0.692791
28	6	0	-3.940003	0.329806	-0.029052
29	6	0	-3.608713	1.864294	0.097286
30	6	0	-5.156950	-0.006212	-0.889895
31	6	0	-4.037303	-0.387676	1.324783
32	6	0	-4.019333	2.682113	-1.134612
33	6	0	-4.114824	2.540575	1.370043
34	78	0	0.366190	0.150291	-0.590589
35	1	0	0.178616	-3.363927	4.643828

36	1	0	0.652685	0.557647	2.927431
37	1	0	-0.253063	-4.219557	2.372421
38	1	0	0.644340	-0.906735	4.966359
39	1	0	6.318620	-0.774209	-0.209853
40	1	0	2.429251	-2.447852	-0.929350
41	1	0	5.313542	1.439443	0.131388
42	1	0	4.866485	-2.726579	-0.749303
43	1	0	-1.190547	-5.449138	-1.803622
44	1	0	-0.264674	-1.479319	-3.161879
45	1	0	-0.823790	-4.741797	0.513761
46	1	0	-0.900514	-3.806193	-3.661867
47	1	0	3.186551	5.391010	0.562859
48	1	0	-0.468779	3.198008	-0.061209
49	1	0	4.411179	3.259485	0.298775
50	1	0	0.670031	5.380778	0.375535
51	1	0	-6.072689	0.410836	-0.454303
52	1	0	-5.049595	0.373498	-1.908557
53	1	0	-5.273258	-1.093076	-0.947295
54	1	0	-4.943777	-0.103587	1.870392
55	1	0	-4.062811	-1.467551	1.150007
56	1	0	-3.167483	-0.170662	1.952401
57	1	0	-5.106818	2.793971	-1.201450
58	1	0	-3.576780	3.681081	-1.064288
59	1	0	-3.660338	2.216723	-2.057704
60	1	0	-3.805035	3.590991	1.378826
61	1	0	-5.209676	2.512320	1.417718
62	1	0	-3.714667	2.063100	2.267257
63	1	0	-0.616346	0.758533	-1.720404

**Pt: METATESIS**

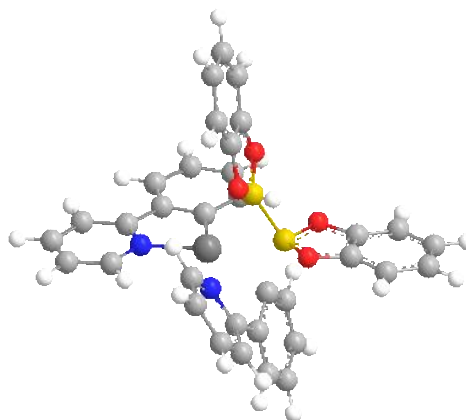
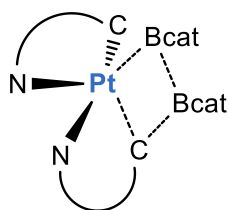
Zero-point correction=	0.510033 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.544378
Thermal correction to Enthalpy=	0.545323
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.439656
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1889.076027

Sum of electronic and thermal Energies= -1889.041681  
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1889.040737  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1889.146404

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	3.138941	0.309067	-0.490709
2	6	0	5.901351	0.521567	-0.626442
3	6	0	3.868340	-0.630129	-1.105808
4	6	0	3.746950	1.392303	0.058180
5	6	0	5.147808	1.506369	-0.001523
6	6	0	5.253992	-0.575247	-1.199954
7	6	0	1.438430	2.198521	0.499849
8	6	0	2.495967	4.422191	1.943074
9	6	0	0.604597	3.164632	1.092127
10	6	0	2.845053	2.386194	0.659789
11	6	0	3.351274	3.485553	1.375918
12	6	0	1.117184	4.254762	1.797353
13	78	0	0.887223	0.524134	-0.466749
14	1	0	6.983099	0.613278	-0.675594
15	1	0	3.308773	-1.452490	-1.539678
16	1	0	5.639901	2.372291	0.424989
17	1	0	5.801958	-1.361507	-1.708725
18	1	0	2.898572	5.266713	2.495912
19	1	0	-0.470265	3.056556	1.018088
20	1	0	4.422848	3.609881	1.506114
21	1	0	0.433381	4.975921	2.240054
22	5	0	-1.091515	-1.766125	1.512223
23	5	0	-1.030776	1.058098	-0.681437
24	8	0	-1.959062	-2.045865	0.458282
25	8	0	-1.780827	-1.221979	2.592918
26	8	0	-1.661133	1.093707	-1.956633
27	8	0	-1.976444	1.480080	0.281691
28	6	0	-3.209916	-1.668718	0.902824
29	6	0	-3.098797	-1.166172	2.200114
30	6	0	-3.130615	1.792138	-0.396215
31	6	0	-2.939017	1.554405	-1.758412
32	6	0	-4.329184	2.275504	0.100230
33	6	0	-5.350211	2.516131	-0.832942
34	6	0	-3.938270	1.787613	-2.688941
35	6	0	-5.159310	2.277337	-2.198135
36	6	0	-4.426668	-1.754250	0.249234
37	6	0	-4.200449	-0.724191	2.911998
38	6	0	-5.441224	-0.808303	2.262050
39	6	0	-5.551711	-1.310993	0.960300
40	1	0	-4.467787	2.450460	1.161833
41	1	0	-6.306579	2.896960	-0.485368
42	1	0	-3.777234	1.604672	-3.746731
43	1	0	-5.968974	2.476766	-2.894765
44	1	0	-4.500132	-2.141157	-0.761486
45	1	0	-4.101890	-0.336069	3.920245
46	1	0	-6.334294	-0.474189	2.782280
47	1	0	-6.527630	-1.355289	0.486174
48	6	0	0.394159	-2.202399	1.612488
49	6	0	2.965967	-3.284767	2.052950
50	6	0	0.956994	-2.259039	2.900306
51	6	0	1.169574	-2.677298	0.527222
52	6	0	2.432018	-3.236428	0.764309
53	6	0	2.230221	-2.781159	3.124619
54	7	0	0.472272	-1.419173	-1.467142
55	6	0	0.095165	-3.767590	-2.932455
56	6	0	0.053441	-1.380650	-2.747862
57	6	0	0.690115	-2.624837	-0.885467
58	6	0	0.513630	-3.813005	-1.606176
59	6	0	-0.144167	-2.524336	-3.514143
60	1	0	3.953186	-3.709572	2.213475

61	1	0	0.370932	-1.896833	3.739644
62	1	0	3.012430	-3.615450	-0.072701
63	1	0	2.638864	-2.807001	4.131032
64	1	0	-0.050330	-4.684985	-3.495956
65	1	0	-0.136540	-0.391538	-3.145686
66	1	0	0.691058	-4.759579	-1.106999
67	1	0	-0.480174	-2.431164	-4.541573

TS8



-254.4676

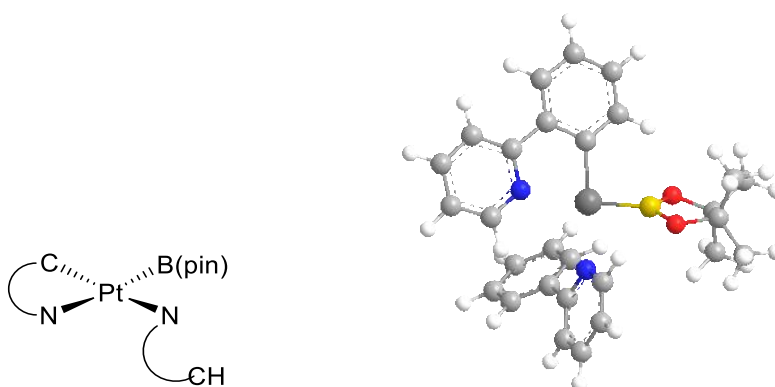
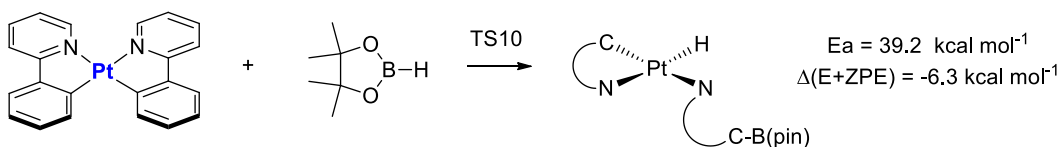
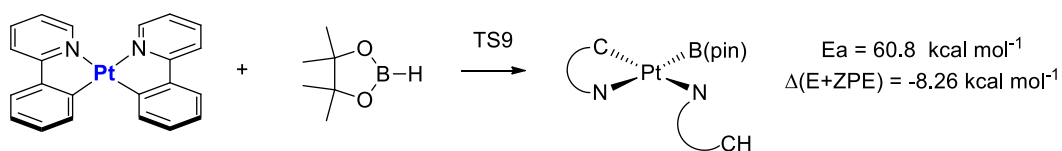
Zero-point correction= 0.507982 (Hartree/Particle)  
 Thermal correction to Energy= 0.541279  
 Thermal correction to Enthalpy= 0.542223  
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.442462  
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1888.996044  
 Sum of electronic and thermal Energies= -1888.962747  
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1888.961803  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1889.061564

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	-2.650116	-1.138972	0.359893
2	6	0	-5.309191	-1.903088	0.655928
3	6	0	-3.103775	-1.611731	1.540194
4	6	0	-3.502167	-1.046905	-0.709947
5	6	0	-4.843361	-1.428411	-0.561478
6	6	0	-4.419313	-2.000263	1.731249
7	6	0	-1.496055	-0.240436	-1.812514
8	6	0	-2.899199	0.177935	-4.232003
9	6	0	-0.848255	0.302658	-2.929314
10	6	0	-2.877259	-0.541222	-1.921310
11	6	0	-3.567667	-0.336236	-3.129312
12	6	0	-1.541320	0.502258	-4.124277
13	78	0	-0.693879	-0.617547	-0.006681
14	1	0	-6.348251	-2.197923	0.768157
15	1	0	-2.374459	-1.677506	2.336929
16	1	0	-5.511853	-1.350455	-1.411063
17	1	0	-4.733666	-2.371548	2.700589
18	1	0	-3.430347	0.336781	-5.166266
19	1	0	0.193450	0.596292	-2.864445
20	1	0	-4.625694	-0.572515	-3.207304
21	1	0	-1.018270	0.923658	-4.979345
22	5	0	1.494691	0.387606	-0.307627

23	5	0	0.258990	1.577836	0.199510
24	8	0	2.592929	0.478277	0.687850
25	8	0	2.054638	0.869543	-1.589164
26	8	0	0.090183	2.031911	1.530206
27	8	0	-0.250961	2.552968	-0.678001
28	6	0	3.714980	0.747206	-0.035013
29	6	0	3.398460	0.979056	-1.385107
30	6	0	-0.728224	3.572865	0.101107
31	6	0	-0.519581	3.258600	1.446424
32	6	0	-1.328708	4.759762	-0.287534
33	6	0	-1.719330	5.635575	0.736856
34	6	0	-0.899142	4.116301	2.466427
35	6	0	-1.508985	5.321387	2.084671
36	6	0	5.022157	0.826335	0.419720
37	6	0	4.377879	1.295618	-2.312363
38	6	0	5.706553	1.376542	-1.856384
39	6	0	6.021933	1.146615	-0.517038
40	1	0	-1.482943	4.994118	-1.335672
41	1	0	-2.192358	6.578155	0.476092
42	1	0	-0.723934	3.866899	3.508198
43	1	0	-1.820069	6.024503	2.852212
44	1	0	5.255905	0.650757	1.465521
45	1	0	4.119246	1.477799	-3.351130
46	1	0	6.495702	1.623416	-2.561627
47	1	0	7.055228	1.215970	-0.187243
48	6	0	1.364603	-1.450045	-0.546264
49	6	0	2.578743	-3.988136	-0.981034
50	6	0	1.671779	-1.913627	-1.837722
51	6	0	1.663069	-2.332785	0.535474
52	6	0	2.270963	-3.574359	0.313898
53	6	0	2.271754	-3.154425	-2.057231
54	7	0	0.209660	-1.089652	1.969774
55	6	0	1.542278	-1.812268	4.291803
56	6	0	-0.169212	-0.587130	3.155651
57	6	0	1.281863	-1.915746	1.894539
58	6	0	1.960776	-2.299301	3.059849
59	6	0	0.460918	-0.929582	4.345539
60	1	0	3.044643	-4.955521	-1.146967
61	1	0	1.472465	-1.269340	-2.686070
62	1	0	2.471441	-4.237755	1.151495
63	1	0	2.504137	-3.468265	-3.071780
64	1	0	2.067524	-2.096820	5.199182
65	1	0	-0.992245	0.117979	3.130150
66	1	0	2.828380	-2.944736	2.983790
67	1	0	0.121252	-0.501811	5.282628

---

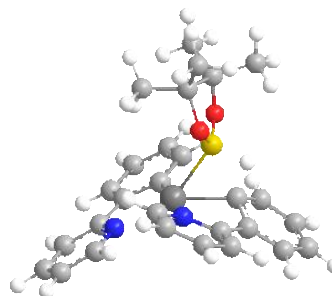
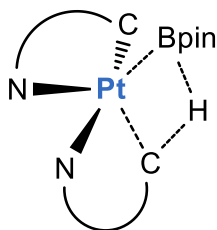




Zero-point correction=	0.514577 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.545883
Thermal correction to Enthalpy=	0.546827
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.449574
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1488.055471
Sum of electronic and thermal Energies=	-1488.024165
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1488.023221
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1488.120474

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	2.354380	0.673174	-0.722719
2	6	0	4.955209	1.459261	-1.271248
3	6	0	3.258587	-0.212945	-1.156325
4	6	0	2.701444	1.974299	-0.546755
5	6	0	4.018744	2.382428	-0.824204
6	6	0	4.575937	0.126379	-1.443880
7	6	0	0.328053	2.291929	0.123832
8	6	0	0.860135	5.037298	0.696572
9	6	0	-0.666297	3.154869	0.622605
10	6	0	1.626226	2.857374	-0.064661
11	6	0	1.871911	4.212872	0.219583
12	6	0	-0.412203	4.498178	0.902198
13	6	0	0.649897	-1.827511	2.086632
14	6	0	3.091128	-3.056402	2.679098
15	6	0	1.229015	-1.670219	3.345856
16	6	0	1.288152	-2.607241	1.107410
17	6	0	2.511647	-3.223077	1.421987
18	6	0	2.449035	-2.279570	3.645610
19	7	0	0.100900	-1.803162	-0.897110

20	6	0	0.114973	-4.357413	-2.029883
21	6	0	-0.476488	-2.040720	-2.093423
22	6	0	0.675423	-2.835441	-0.227179
23	6	0	0.687233	-4.125388	-0.784785
24	6	0	-0.485158	-3.291641	-2.698761
25	78	0	0.145222	0.345565	-0.319792
26	1	0	5.972248	1.777006	-1.485381
27	1	0	2.902928	-1.232323	-1.272821
28	1	0	4.305518	3.419226	-0.694806
29	1	0	5.274916	-0.627300	-1.791343
30	1	0	1.062793	6.082893	0.912835
31	1	0	-1.656842	2.761251	0.818416
32	1	0	2.863460	4.633754	0.076835
33	1	0	-1.211974	5.127928	1.286873
34	1	0	4.044928	-3.527750	2.900203
35	1	0	0.721964	-1.065802	4.092494
36	1	0	3.024596	-3.815575	0.668756
37	1	0	2.898171	-2.148893	4.626513
38	1	0	0.121465	-5.354814	-2.460705
39	1	0	-0.951421	-1.183656	-2.554481
40	1	0	1.125685	-4.938323	-0.216706
41	1	0	-0.959961	-3.418491	-3.665955
42	5	0	-1.850658	0.260867	-0.050800
43	8	0	-2.731661	-0.150141	-1.054584
44	8	0	-2.555510	0.530757	1.120352
45	6	0	-3.929522	0.097422	0.955167
46	6	0	-4.091517	0.084413	-0.610088
47	6	0	-4.034533	-1.298355	1.588809
48	6	0	-4.841721	1.073123	1.698988
49	6	0	-4.523833	1.439645	-1.190319
50	6	0	-4.985089	-1.025652	-1.164601
51	1	0	-3.709072	-1.237979	2.632282
52	1	0	-5.061080	-1.681235	1.570687
53	1	0	-3.386995	-2.015237	1.073793
54	1	0	-5.897570	0.813094	1.556290
55	1	0	-4.625321	1.032533	2.771722
56	1	0	-4.688883	2.102122	1.365535
57	1	0	-4.417832	1.407797	-2.279403
58	1	0	-5.567761	1.672643	-0.952113
59	1	0	-3.890562	2.250329	-0.817021
60	1	0	-6.014419	-0.922200	-0.800944
61	1	0	-5.007398	-0.967321	-2.258150
62	1	0	-4.616553	-2.016551	-0.888235
63	1	0	-0.296997	-1.348015	1.865879



TS9

-648.8093

Zero-point correction=

0.514577 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy=

0.545883

Thermal correction to Enthalpy=

0.546827

Thermal correction to Gibbs Free Energy=

0.449574

Sum of electronic and zero-point Energies=

-1488.055471

Sum of electronic and thermal Energies=

-1488.024165

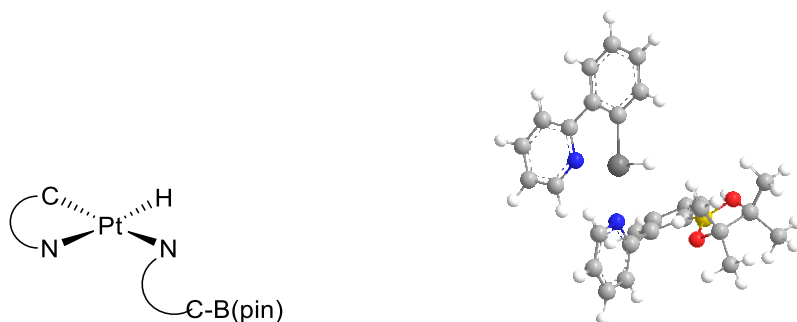
Sum of electronic and thermal Enthalpies=

-1488.023221

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1488.120474

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	2.343040	-0.961095	-0.665644
2	6	0	4.914912	-1.727596	-1.351228
3	6	0	2.569338	-2.155103	-1.235017
4	6	0	3.377110	-0.120745	-0.394877
5	6	0	4.684343	-0.500878	-0.743892
6	6	0	3.838304	-2.581694	-1.602986
7	6	0	1.629057	1.305326	0.605814
8	6	0	3.568672	3.337847	1.107312
9	6	0	1.276974	2.540745	1.170432
10	6	0	3.000457	1.134662	0.261017
11	6	0	3.950585	2.139881	0.518573
12	6	0	2.222365	3.536277	1.423081
13	6	0	-1.125105	-0.247053	1.578917
14	6	0	-1.958587	-1.304858	4.131170
15	6	0	-0.949405	0.497486	2.821138
16	6	0	-1.572474	-1.645247	1.741583
17	6	0	-2.025802	-2.092212	3.001441
18	6	0	-1.373483	-0.015762	4.018651
19	7	0	-0.771625	-2.021090	-0.449028
20	6	0	-2.337637	-4.267085	-0.864517
21	6	0	-0.818861	-2.602731	-1.657630
22	6	0	-1.572053	-2.466224	0.568059
23	6	0	-2.352917	-3.632362	0.362004
24	6	0	-1.571744	-3.736513	-1.918532
25	78	0	0.422808	-0.275160	0.148181
26	1	0	5.926440	-2.020396	-1.618759
27	1	0	1.698556	-2.781277	-1.388487
28	1	0	5.514672	0.160239	-0.527313
29	1	0	3.974446	-3.554080	-2.063775
30	1	0	4.306139	4.110903	1.304922
31	1	0	0.238056	2.752682	1.383891
32	1	0	4.993469	1.994739	0.250666
33	1	0	1.902600	4.477976	1.863714
34	1	0	-2.282974	-1.682733	5.095178
35	1	0	-0.503833	1.481744	2.784720
36	1	0	-2.379472	-3.117660	3.086262
37	1	0	-1.232807	0.584039	4.915901
38	1	0	-2.942706	-5.156257	-1.022070
39	1	0	-0.214209	-2.134453	-2.429064
40	1	0	-2.990690	-3.994061	1.160756
41	1	0	-1.564850	-4.187187	-2.904731
42	5	0	-1.531029	0.817282	-0.029491
43	8	0	-2.194263	0.393959	-1.200883
44	8	0	-1.478230	2.220036	0.060393
45	6	0	-2.380617	2.733449	-0.947997
46	6	0	-2.379496	1.575693	-2.019577
47	6	0	-3.751818	2.936152	-0.284747
48	6	0	-1.833135	4.072534	-1.441409
49	6	0	-1.193327	1.660190	-2.992389
50	6	0	-3.685213	1.414246	-2.797912
51	1	0	-3.631018	3.593974	0.581835
52	1	0	-4.471925	3.397720	-0.969328
53	1	0	-4.166712	1.985953	0.066279
54	1	0	-2.441888	4.466112	-2.264055
55	1	0	-1.856181	4.803025	-0.625699
56	1	0	-0.799008	3.980171	-1.780742
57	1	0	-1.141000	0.727799	-3.564345
58	1	0	-1.304141	2.489936	-3.699519
59	1	0	-0.248926	1.781025	-2.453255
60	1	0	-3.907820	2.315624	-3.381350

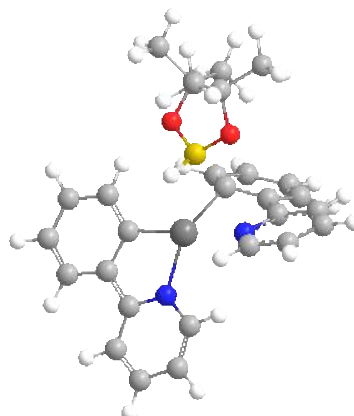
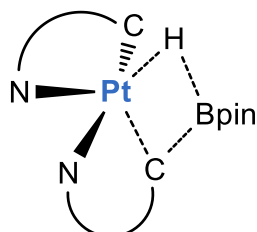
61	1	0	-3.597170	0.573872	-3.494614
62	1	0	-4.527311	1.211282	-2.132224
63	1	0	-2.196258	0.348139	1.002305



Zero-point correction= 0.512718 (Hartree/Particle)  
 Thermal correction to Energy= 0.543735  
 Thermal correction to Enthalpy= 0.544680  
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.447776  
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1488.052413  
 Sum of electronic and thermal Energies= -1488.021395  
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1488.020451  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1488.117354

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	2.755810	-0.774853	-0.154597
2	6	0	5.231594	-1.839397	0.507530
3	6	0	2.943696	-2.100936	-0.121101
4	6	0	3.787236	0.068852	0.130839
5	6	0	5.042733	-0.463849	0.470245
6	6	0	4.162474	-2.685374	0.203388
7	6	0	2.132899	1.831897	-0.341102
8	6	0	4.067519	3.844559	0.208083
9	6	0	1.818452	3.199885	-0.437107
10	6	0	3.465396	1.498999	0.041234
11	6	0	4.412795	2.501860	0.311348
12	6	0	2.764839	4.189353	-0.168446
13	6	0	-1.641216	-0.608209	1.786117
14	6	0	0.058938	-2.024169	3.543076
15	6	0	-1.485017	-0.219759	3.127350
16	6	0	-0.899403	-1.722777	1.331007
17	6	0	-0.074901	-2.430010	2.214144
18	6	0	-0.642751	-0.909278	3.999803
19	7	0	-0.363567	-1.470974	-1.045931
20	6	0	-1.764316	-3.790366	-1.722528
21	6	0	-0.460981	-1.876473	-2.327353
22	6	0	-0.986064	-2.191690	-0.084971
23	6	0	-1.680565	-3.366407	-0.400411
24	6	0	-1.148156	-3.022402	-2.710499
25	78	0	0.915079	0.296709	-0.660804
26	1	0	6.203755	-2.248779	0.768766
27	1	0	2.076078	-2.704619	-0.367901
28	1	0	5.866296	0.201968	0.700467
29	1	0	4.266365	-3.765323	0.215495
30	1	0	4.804291	4.615250	0.418374
31	1	0	0.813452	3.490615	-0.724675
32	1	0	5.426645	2.240987	0.604639
33	1	0	2.487095	5.238163	-0.251491
34	1	0	0.711779	-2.576484	4.213928
35	1	0	-2.044760	0.639270	3.485907
36	1	0	0.481561	-3.291604	1.853956

37	1	0	-0.539928	-0.582596	5.031199
38	1	0	-2.307253	-4.696047	-1.978345
39	1	0	0.044995	-1.246823	-3.051449
40	1	0	-2.161834	-3.920899	0.398164
41	1	0	-1.190608	-3.301894	-3.758231
42	5	0	-2.692882	0.158825	0.921656
43	8	0	-3.195249	1.379015	1.301480
44	8	0	-3.302741	-0.349407	-0.198248
45	6	0	-4.166534	0.687333	-0.748217
46	6	0	-4.370950	1.650912	0.490987
47	6	0	-3.407750	1.334713	-1.912676
48	6	0	-5.440400	0.016866	-1.263757
49	6	0	-5.587751	1.291058	1.355322
50	6	0	-4.388715	3.142035	0.157137
51	1	0	-0.296550	1.246598	-1.031406
52	1	0	-3.164428	0.562795	-2.649654
53	1	0	-4.013260	2.102388	-2.406605
54	1	0	-2.466586	1.780261	-1.580017
55	1	0	-6.147096	0.762385	-1.646162
56	1	0	-5.187936	-0.661324	-2.085352
57	1	0	-5.937051	-0.566939	-0.485258
58	1	0	-5.548934	1.873165	2.281474
59	1	0	-6.529721	1.518950	0.845174
60	1	0	-5.586187	0.229942	1.624644
61	1	0	-5.232631	3.386772	-0.498297
62	1	0	-4.496328	3.722260	1.079371
63	1	0	-3.463342	3.454752	-0.331108



TS10

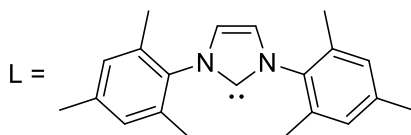
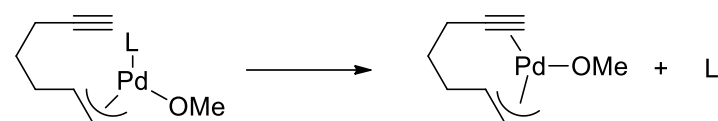
-337.0271

Zero-point correction=	0.511858 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.541780
Thermal correction to Enthalpy=	0.542724
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.452038
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1487.979750
Sum of electronic and thermal Energies=	-1487.949828
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1487.948884
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1488.039570

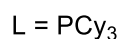
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	-2.809493	0.650483	-0.273726
2	6	0	-5.544903	1.180669	-0.222811
3	6	0	-3.269472	1.918624	-0.335585
4	6	0	-3.700292	-0.388308	-0.170786

5	6	0	-5.076867	-0.123258	-0.146948
6	6	0	-4.619925	2.226208	-0.317393
7	6	0	-1.652920	-1.683419	-0.079754
8	6	0	-3.095926	-4.116065	-0.012946
9	6	0	-0.980591	-2.914109	-0.071256
10	6	0	-3.071403	-1.697290	-0.090720
11	6	0	-3.782768	-2.909622	-0.049794
12	6	0	-1.695368	-4.112604	-0.032864
13	6	0	0.941007	-0.027071	1.193724
14	6	0	1.772211	0.548518	3.853216
15	6	0	1.025883	-1.029762	2.175034
16	6	0	1.251409	1.300838	1.610460
17	6	0	1.680316	1.575881	2.914924
18	6	0	1.431891	-0.754536	3.481919
19	7	0	0.132222	2.129354	-0.330113
20	6	0	1.558546	4.507738	-0.398566
21	6	0	-0.057094	3.009309	-1.325685
22	6	0	1.063328	2.377218	0.625629
23	6	0	1.781465	3.581938	0.612444
24	6	0	0.627738	4.215891	-1.399314
25	78	0	-0.824880	0.140209	-0.174988
26	1	0	-6.611587	1.383391	-0.203149
27	1	0	-2.515045	2.693028	-0.390937
28	1	0	-5.771952	-0.950909	-0.062472
29	1	0	-4.934609	3.262863	-0.372099
30	1	0	-3.643219	-5.054187	0.018064
31	1	0	0.103857	-2.938761	-0.115344
32	1	0	-4.869892	-2.912914	-0.055447
33	1	0	-1.154830	-5.056398	-0.023422
34	1	0	2.091382	0.766939	4.868792
35	1	0	0.799903	-2.053513	1.897092
36	1	0	1.901504	2.597421	3.215192
37	1	0	1.488716	-1.558557	4.211957
38	1	0	2.118934	5.438219	-0.421353
39	1	0	-0.783042	2.720976	-2.079932
40	1	0	2.531689	3.764155	1.373561
41	1	0	0.442068	4.898341	-2.221806
42	5	0	1.549710	-0.565822	-0.585261
43	8	0	2.065942	-1.898460	-0.464600
44	8	0	2.643989	0.336705	-0.823097
45	6	0	3.750011	-0.461102	-1.266774
46	6	0	3.502892	-1.837414	-0.532977
47	6	0	3.668025	-0.582649	-2.800120
48	6	0	5.047641	0.254118	-0.881296
49	6	0	4.082402	-1.864469	0.891516
50	6	0	3.988205	-3.072834	-1.297585
51	1	0	0.665953	-0.513012	-1.467791
52	1	0	3.651307	0.423945	-3.231521
53	1	0	4.525430	-1.121997	-3.218996
54	1	0	2.750813	-1.095026	-3.106158
55	1	0	5.926604	-0.347946	-1.142177
56	1	0	5.116686	1.203733	-1.423573
57	1	0	5.079897	0.475293	0.188299
58	1	0	3.689725	-2.740594	1.418380
59	1	0	5.176492	-1.936820	0.879569
60	1	0	3.798357	-0.975352	1.459189
61	1	0	5.073123	-3.041465	-1.456558
62	1	0	3.758814	-3.975295	-0.719982
63	1	0	3.493776	-3.162196	-2.267671

## Estudio de la reactividad de alilcarbonatos en reacciones catalizadas por Pd en presencia de ligandos IMes y PCy<sub>3</sub>.

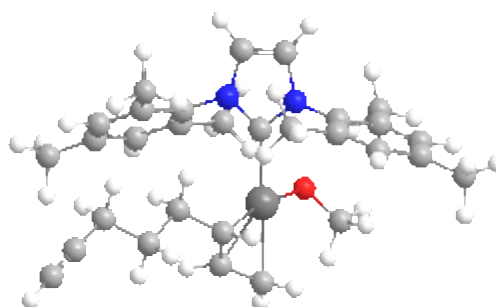
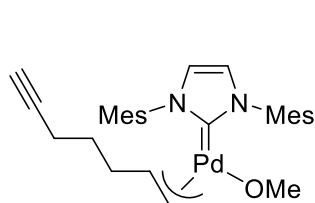


$\Delta G = 18.7$  kcal/mol



$\Delta G = 4.2$  kcal/mol

M06/6-31G(d) (C, N, O, H) LANL2DZ (Pd), PCM (Xylene-mixture)



Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-4.717838	4.487254	-0.180538
2	6	0	-5.407327	5.441349	0.091175
3	6	0	-3.867268	3.344237	-0.482697
4	6	0	-2.724152	3.170090	0.519457
5	6	0	-1.860143	1.961009	0.174982
6	6	0	-0.723201	1.758742	1.132624
7	46	0	0.362142	-0.127791	1.281061
8	6	0	-0.956109	1.174998	2.403314
9	6	0	0.115481	0.847390	3.243563
10	6	0	0.565715	-0.748982	-0.688221
11	7	0	-0.270874	-1.529443	-1.419829
12	6	0	0.303243	-1.889615	-2.633681
13	6	0	1.527750	-1.318636	-2.662625
14	7	0	1.669165	-0.625189	-1.466103
15	6	0	2.828522	0.139575	-1.110617
16	6	0	-1.603441	-1.865570	-1.014969
17	6	0	3.916503	-0.516935	-0.527672
18	6	0	5.032031	0.255430	-0.203189
19	6	0	5.075359	1.627851	-0.444252
20	6	0	3.969116	2.238408	-1.036990
21	6	0	2.830342	1.512211	-1.377936
22	6	0	-1.795651	-2.911848	-0.104314
23	6	0	-3.103622	-3.174131	0.300363
24	6	0	-4.188623	-2.433201	-0.170568
25	6	0	-3.952780	-1.422900	-1.101560
26	6	0	-2.664321	-1.126544	-1.546915

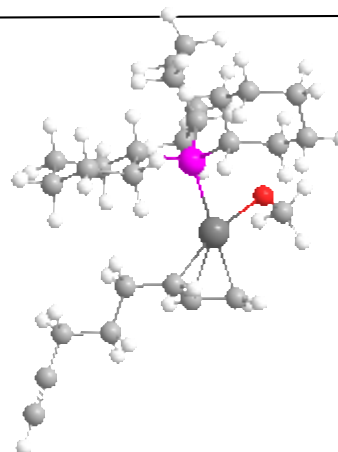
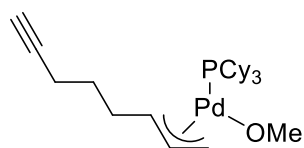
27	6	0	1.643519	2.179345	-2.004776
28	6	0	3.869442	-1.986355	-0.248922
29	6	0	6.278397	2.437279	-0.060925
30	6	0	-5.576028	-2.717248	0.322868
31	6	0	-2.439842	-0.067532	-2.585304
32	6	0	-0.646074	-3.728577	0.398184
33	8	0	1.477008	-1.817059	1.799947
34	6	0	2.364396	-1.631713	2.837595
35	1	0	-6.017369	6.285855	0.332429
36	1	0	-4.474808	2.423922	-0.502687
37	1	0	-3.449480	3.451502	-1.497087
38	1	0	-2.110010	4.083356	0.540088
39	1	0	-3.139697	3.054666	1.532408
40	1	0	-2.488209	1.053250	0.155182
41	1	0	-1.465782	2.080621	-0.847154
42	1	0	0.108143	2.470176	1.051502
43	1	0	-1.936037	0.723469	2.588153
44	1	0	-0.052067	0.229071	4.123321
45	1	0	1.024301	1.453601	3.249739
46	1	0	-0.220545	-2.512821	-3.346682
47	1	0	2.315023	-1.334278	-3.405062
48	1	0	5.893043	-0.234763	0.255376
49	1	0	3.993994	3.310212	-1.243580
50	1	0	-3.279074	-3.985768	1.009244
51	1	0	-4.793483	-0.848087	-1.495966
52	1	0	1.881413	3.208013	-2.298949
53	1	0	1.293384	1.639656	-2.896014
54	1	0	0.796179	2.215558	-1.303827
55	1	0	3.786460	-2.573528	-1.175134
56	1	0	4.778112	-2.310292	0.272884
57	1	0	2.991219	-2.217529	0.380633
58	1	0	7.184278	1.820034	-0.024313
59	1	0	6.453196	3.258167	-0.767743
60	1	0	6.152581	2.888903	0.933201
61	1	0	-5.747360	-2.260640	1.307837
62	1	0	-6.336876	-2.319053	-0.359235
63	1	0	-5.749770	-3.794823	0.436535
64	1	0	-3.281461	0.635062	-2.613181
65	1	0	-1.520928	0.504967	-2.400325
66	1	0	-2.345974	-0.505419	-3.589815
67	1	0	-0.027536	-4.093804	-0.434514
68	1	0	0.026219	-3.147618	1.052987
69	1	0	-1.010621	-4.599138	0.956476
70	1	0	1.880028	-1.389306	3.808674
71	1	0	2.956680	-2.555374	3.006894
72	1	0	3.109840	-0.822825	2.656130

```

-----
Zero-point correction=                                0.606382 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.643805
Thermal correction to Enthalpy=                        0.644749
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.537362
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1475.831495
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1475.794073
Sum of electronic and thermal Enthalpies=              -1475.793129
Sum of electronic and thermal Free Energies=            -1475.900515

```





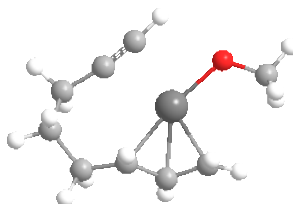
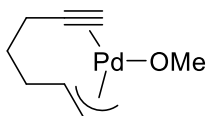
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	4.824246	-0.467047	-0.333439
2	6	0	3.352795	-0.211261	-0.011520
3	6	0	2.461151	-1.243382	-0.637345
4	46	0	0.301348	-1.693355	-0.217760
5	6	0	2.327716	-2.511272	-0.031801
6	6	0	1.494474	-3.491173	-0.585856
7	15	0	-0.971197	0.331304	-0.040080
8	6	0	5.727418	0.635482	0.223308
9	6	0	7.140080	0.386505	-0.028701
10	6	0	8.304870	0.156865	-0.252141
11	6	0	-2.310618	0.114490	1.242241
12	6	0	-0.155302	1.959430	0.343852
13	6	0	-1.837947	0.669933	-1.661994
14	6	0	-2.987160	1.392508	1.745276
15	6	0	-4.170365	1.047833	2.647639
16	6	0	-3.738492	0.173491	3.818974
17	6	0	-3.021732	-1.081183	3.332822
18	6	0	-1.843260	-0.736559	2.429004
19	6	0	0.713377	2.437960	-0.823044
20	6	0	1.449648	3.731777	-0.484120
21	6	0	2.255344	3.615796	0.803946
22	6	0	1.362206	3.178658	1.957318
23	6	0	0.661366	1.862887	1.636208
24	6	0	-2.684543	1.944680	-1.743025
25	6	0	-3.111975	2.205189	-3.185571
26	6	0	-3.891520	1.023314	-3.750298
27	6	0	-3.104234	-0.274655	-3.611936
28	6	0	-2.664126	-0.516249	-2.170686
29	8	0	-1.594640	-2.541891	-0.123390
30	6	0	-1.698275	-3.821308	0.372319
31	1	0	5.131824	-1.439963	0.079547
32	1	0	4.963772	-0.538039	-1.422893
33	1	0	3.084720	0.797019	-0.360718
34	1	0	3.216626	-0.204863	1.083733
35	1	0	2.380728	-1.196930	-1.730030
36	1	0	2.668008	-2.623818	1.002274
37	1	0	1.257325	-4.388284	-0.017205
38	1	0	1.359686	-3.559884	-1.667386
39	1	0	5.438667	1.602078	-0.219791
40	1	0	5.554826	0.738779	1.306906
41	1	0	9.336720	-0.044137	-0.448451
42	1	0	-3.054202	-0.494495	0.699571
43	1	0	-0.952618	2.707853	0.503510
44	1	0	-0.985295	0.784296	-2.358320
45	1	0	-2.263296	1.991452	2.325548
46	1	0	-3.320142	2.028694	0.914126
47	1	0	-4.648006	1.969765	3.009751
48	1	0	-4.930318	0.512345	2.053684
49	1	0	-3.053149	0.752133	4.462496
50	1	0	-4.605309	-0.089971	4.441815

51	1	0	-2.682369	-1.686576	4.185565
52	1	0	-3.725973	-1.711336	2.761708
53	1	0	-1.083361	-0.185425	3.011044
54	1	0	-1.371180	-1.649668	2.046158
55	1	0	1.433387	1.644040	-1.084736
56	1	0	0.100781	2.597323	-1.722193
57	1	0	2.095848	4.024526	-1.323863
58	1	0	0.706366	4.539376	-0.367175
59	1	0	3.060092	2.871555	0.670515
60	1	0	2.748933	4.570513	1.033707
61	1	0	1.943081	3.079491	2.885083
62	1	0	0.602749	3.957683	2.143768
63	1	0	1.412515	1.062046	1.529262
64	1	0	0.014674	1.567038	2.475330
65	1	0	-3.588027	1.812461	-1.124283
66	1	0	-2.154622	2.822170	-1.344145
67	1	0	-3.710853	3.125659	-3.241324
68	1	0	-2.210325	2.380509	-3.798529
69	1	0	-4.842128	0.927424	-3.197850
70	1	0	-4.158679	1.206310	-4.800978
71	1	0	-3.702162	-1.125470	-3.968424
72	1	0	-2.210414	-0.229540	-4.258202
73	1	0	-3.559233	-0.628855	-1.534658
74	1	0	-2.110311	-1.457049	-2.065147
75	1	0	-1.229636	-3.960731	1.373930
76	1	0	-2.767494	-4.090130	0.499030
77	1	0	-1.259971	-4.603740	-0.285069

```

-----
Zero-point correction=                0.691501 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.725945
Thermal correction to Enthalpy=       0.726889
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.625552
Sum of electronic and zero-point Energies= -1598.837538
Sum of electronic and thermal Energies= -1598.803094
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1598.802150
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1598.903487

```



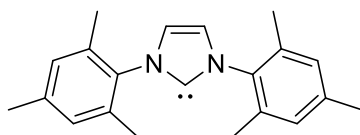
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-1.196967	-1.713631	0.065685
2	6	0	-0.104551	-2.186475	-0.231881
3	6	0	-2.573888	-1.374207	0.416226
4	6	0	-3.161607	-0.155119	-0.298300
5	6	0	-2.546585	1.170528	0.143450
6	6	0	-1.167585	1.408822	-0.381070
7	46	0	0.512472	-0.025873	-0.029826
8	6	0	-0.147647	1.997062	0.384494
9	6	0	1.173958	1.998131	-0.118088
10	8	0	2.311580	-1.030829	0.003852
11	6	0	3.473089	-0.302923	0.133725
12	1	0	0.818893	-2.695631	-0.439991
13	1	0	-3.194078	-2.254344	0.191542
14	1	0	-2.639558	-1.222726	1.505329

15	1	0	-3.050595	-0.275437	-1.386761
16	1	0	-4.239958	-0.137127	-0.091875
17	1	0	-3.199691	1.984613	-0.210995
18	1	0	-2.545040	1.230988	1.243907
19	1	0	-1.069069	1.434586	-1.472114
20	1	0	-0.327705	2.196096	1.443439
21	1	0	1.998310	2.279914	0.535196
22	1	0	1.354608	2.126466	-1.187810
23	1	0	3.538272	0.279733	1.079167
24	1	0	4.345592	-0.986476	0.136046
25	1	0	3.654379	0.423026	-0.689365

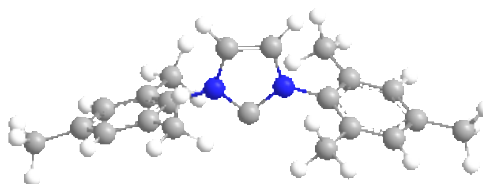
```

-----
Zero-point correction=                0.206345 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.219689
Thermal correction to Enthalpy=       0.220633
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.166479
Sum of electronic and zero-point Energies= -552.734049
Sum of electronic and thermal Energies= -552.720705
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -552.719761
Sum of electronic and thermal Free Energies= -552.773915

```



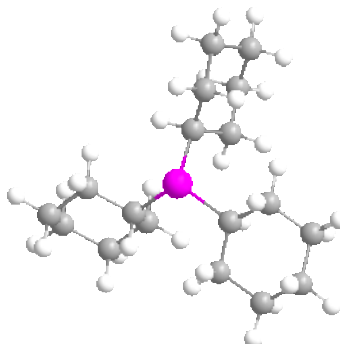
Singlet



Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.000351	0.002423	-0.293081
2	7	0	1.057839	-0.009236	0.576339
3	6	0	0.676847	-0.008267	1.916533
4	6	0	-0.673702	0.006547	1.917750
5	7	0	-1.057045	0.011429	0.578171
6	6	0	-2.420538	0.022359	0.152941
7	6	0	2.420793	-0.020510	0.149371
8	6	0	-3.141809	-1.175066	0.158132
9	6	0	-4.476892	-1.137461	-0.239814
10	6	0	-5.088048	0.049902	-0.642896
11	6	0	-4.331889	1.221622	-0.641650
12	6	0	-2.994405	1.231612	-0.249641
13	6	0	2.992572	-1.229914	-0.257826
14	6	0	4.327050	-1.219596	-0.657532
15	6	0	5.085234	-0.048271	-0.657003
16	6	0	4.473855	1.139856	-0.258843
17	6	0	3.140689	1.176998	0.147860
18	6	0	-2.180973	2.489378	-0.267966
19	6	0	-2.487363	-2.459963	0.567256
20	6	0	-6.517631	0.059190	-1.096983
21	6	0	6.529874	-0.073703	-1.059769
22	6	0	2.485404	2.463277	0.551141
23	6	0	2.176082	-2.485632	-0.280791
24	1	0	1.398333	-0.016623	2.724280
25	1	0	-1.393689	0.012574	2.726857
26	1	0	-5.054130	-2.064439	-0.241218
27	1	0	-4.796388	2.158172	-0.956974
28	1	0	4.787623	-2.154899	-0.982502
29	1	0	5.048054	2.068484	-0.271682

30	1	0	-2.793139	3.353040	-0.552061
31	1	0	-1.730411	2.694125	0.713848
32	1	0	-1.348984	2.401359	-0.979991
33	1	0	-2.274065	-2.486814	1.645240
34	1	0	-3.127228	-3.318362	0.332624
35	1	0	-1.524545	-2.593703	0.054504
36	1	0	-7.123006	-0.667347	-0.540500
37	1	0	-6.973725	1.049048	-0.971840
38	1	0	-6.598503	-0.202820	-2.161507
39	1	0	6.715996	-0.819410	-1.842859
40	1	0	6.863001	0.902368	-1.433344
41	1	0	7.175605	-0.333018	-0.208610
42	1	0	3.125926	3.320955	0.315691
43	1	0	1.523712	2.595655	0.035928
44	1	0	2.269628	2.492965	1.628556
45	1	0	1.730861	-2.696233	0.702233
46	1	0	1.340048	-2.390433	-0.987122
47	1	0	2.784668	-3.348688	-0.574241

Zero-point correction= 0.396943 (Hartree/Particle)  
 Thermal correction to Energy= 0.419994  
 Thermal correction to Enthalpy= 0.420938  
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.344029  
 Sum of electronic and zero-point Energies= -923.043939  
 Sum of electronic and thermal Energies= -923.020888  
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -923.019943  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -923.096853

PCy<sub>3</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	15	0	0.002014	-0.123292	-1.057849
2	6	0	0.088998	1.605761	-0.299268
3	6	0	-1.317348	-0.990815	-0.044795
4	6	0	1.580706	-0.926650	-0.438084
5	6	0	-0.416060	1.788356	1.133861
6	6	0	-0.240258	3.229525	1.608230
7	6	0	-0.940203	4.206384	0.671640
8	6	0	-0.430268	4.044608	-0.754456
9	6	0	-0.592827	2.607952	-1.240101
10	6	0	-1.252822	-2.508088	-0.243034
11	6	0	-2.383896	-3.219900	0.494739
12	6	0	-3.748284	-2.687967	0.074999
13	6	0	-3.823319	-1.179512	0.274102
14	6	0	-2.696042	-0.474747	-0.472531
15	6	0	1.868232	-0.899918	1.062615
16	6	0	3.132284	-1.689154	1.395621
17	6	0	4.329577	-1.155054	0.618057
18	6	0	4.056184	-1.163965	-0.881533
19	6	0	2.784568	-0.390366	-1.219633
20	1	0	1.169225	1.848124	-0.303571

21	1	0	-1.183490	-0.781298	1.031467
22	1	0	1.461099	-1.984449	-0.739533
23	1	0	-1.488732	1.533428	1.184586
24	1	0	0.098259	1.101550	1.820925
25	1	0	-0.619941	3.337339	2.634704
26	1	0	0.836308	3.470708	1.644963
27	1	0	-2.026148	4.008811	0.691739
28	1	0	-0.803216	5.240772	1.017826
29	1	0	-0.948855	4.736610	-1.433654
30	1	0	0.639308	4.315750	-0.787957
31	1	0	-1.669009	2.367250	-1.310175
32	1	0	-0.190554	2.495180	-2.257483
33	1	0	-1.318839	-2.732675	-1.323259
34	1	0	-0.285925	-2.906420	0.098873
35	1	0	-2.320905	-4.304330	0.324318
36	1	0	-2.254597	-3.065685	1.580003
37	1	0	-3.913517	-2.918619	-0.991475
38	1	0	-4.548898	-3.194376	0.632864
39	1	0	-4.797414	-0.792461	-0.058032
40	1	0	-3.743944	-0.948547	1.350703
41	1	0	-2.813685	-0.644612	-1.557737
42	1	0	-2.769905	0.613460	-0.323601
43	1	0	2.011025	0.145453	1.388047
44	1	0	1.013805	-1.293058	1.634668
45	1	0	3.328109	-1.656665	2.477205
46	1	0	2.972709	-2.750481	1.137286
47	1	0	4.533095	-0.119264	0.941071
48	1	0	5.232724	-1.737594	0.849616
49	1	0	4.911980	-0.747690	-1.432340
50	1	0	3.941808	-2.207199	-1.222426
51	1	0	2.940482	0.675457	-0.974185
52	1	0	2.582107	-0.433787	-2.300278

```

-----
Zero-point correction=                                0.483027 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.502178
Thermal correction to Enthalpy=                        0.503122
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.436236
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1046.076021
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1046.056870
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1046.055925
Sum of electronic and thermal Free Energies=            -1046.122812

```



